

ISSN 3042-3503
ISSN 3042-3511 (Online)



TAURUNUM MEDICAL JOURNAL

VOLUMEN
BROJ

40
I(2026)

VOLUME
ISSUE



TAURUNUM MEDICAL JOURNAL

Izdavač: Kliničko-bolnički centar Zemun, Vukova 9, Beograd 11080, Srbija

tel. +381648543330, **email:** zemunjournal@gmail.com

web site: <https://taurunummedicaljournal.com/>

DTP by: Opus Journal, Geteova 8, 14/2 76300 Bijeljina Bosna i Hercegovina,

www.opusjournal.com

e-mail: info@opusjournal.com

Štamparija: Akademija strukovnih studija Politehnika, Beograd, Srbija

ISSN 3042-3503

ISSN 3042-3511 (Online)



TAURUNUM MEDICAL JOURNAL

Glavni i odgovorni urednik

Doc. dr Vuk Aleksić
+381648543330
zemunjournal@gmail.com

Počasni urednik

Prof. dr Sanja Milenković

Pomoćnik glavnog i odgovornog urednika

Dr Nemanja Trifunović

Sekretar časopisa

Dr Branko Lukić

Ombudsman časopisa

Prof dr. Dejan Stevanović

Predsednik izdavačkog saveta

Prof. dr Dragoš Stojanović

Izdavački savet

Prof. dr Dragoš Stojanović
Ivana Škundrić
Anđelka Mihajlović

Predsednik nacionalnog uređivačkog odbora

Prof. dr Nebojša Mitrović

Nacionalni uređivački odbor

Prof. dr Nebojša Mitrović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prof. dr Aleksandar Simić, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Prof. dr Dragan Radovanović, Kliničko bolnički centar „dr Dragiša Mišović – Dedinje“
Prof. dr Ratko Tomašević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prof. dr Aleksandar Nešković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prof. dr Milan Jovanović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prof. dr Miloš Joković, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Prof. dr Nebojša Marić, Vojnomedicinska akademija u Beogradu, Srbija
Prof. dr Nenad Lalović, Univerzitetska bolnica Foča, Bosna i Hercegovina
Prof. dr Petar Vuleković, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Srbija
Prof. dr Slobodan Savić, Institut za sudsku medicinu, Srbija
Prof. dr Vladimir Jovanović, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Prof. dr Zoran Gluvić, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prof. dr Milija Mijajlović, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Doc. dr Aleksandar Argirović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Doc. dr Aleksandar Stefoski, Ministarstvo zdravlja
Doc. dr Damir Jašarović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Doc. dr Milan Žegarac, Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija
Doc. dr Radoslav Vidaković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Doc. dr Tamara Jemcov, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Doc. dr Zorica Cvetković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Doc. dr Vojislav Bogosavljević, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Ass. dr Goran Aleksandrić, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Ass. dr Jelena Suzić Lazić, Kliničko bolnički centar „dr Dragiša Mišović – Dedinje“
Ass. dr Miljan Milanović, Kliničko bolnički centar „dr Dragiša Mišović – Dedinje“
Ass. dr Mirko Lakićević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Ass. dr Nemanja Aleksić, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija
Ass. dr Svetlana Valjarević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prim. dr Miljan Mihajlović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Prim. dr Vesna Libek, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija
Dr Marina Stamenović, Akademija Politehnika, Srbija

REČ GLAVNOG UREDNIKA

Poštovane kolegice i kolege,

Pred nama je prvi broj časopisa Taurunum Medical Journal za 2026. godinu, kojim ujedno obeležavamo završetak prve i početak druge godine rada našeg časopisa, mali jubilej za naš urednički tim, autore i saradnike, ali i važan korak u daljem razvoju stručne i naučne misli koju naš časopis nastoji da neguje. Iako mlad časopis, Taurunum Medical Journal predstavlja nastavak duge tradicije *Materiae Medicae*, sa željom da očuva kontinuitet medicinskog izdavaštva i stručnog dijaloga u našoj sredini.



U ovom broju objavljeno je ukupno 9 radova, među kojima se nalaze originalni naučni radovi, prikazi slučajeva, pregledni radovi i stručni članci iz različitih oblasti medicine. Posebno nas raduje raznovrsnost tema, kao i sve veći broj autora koji prepoznaju Taurunum Medical Journal kao prostor za razmenu znanja, iskustava i ideja.

Zahvaljujemo se svim autorima na ukazanom poverenju, recenzentima na stručnom i nesebičnom radu, kao i članovima uredništva, saradnicima i tehničkom timu koji svojim trudom omogućavaju kontinuiran razvoj časopisa. Posebnu zahvalnost dugujemo čitaocima i kolegama koji svojim interesovanjem, sugestijama i podrškom doprinose rastu časopisa.

U okviru aktivnosti časopisa nastavlja sa radom i Taurunum Medical Journal Club, koji predstavlja mesto stručne diskusije, razmene iskustava i povezivanja kolega različitih specijalnosti. Nadamo se da će Journal Club u narednom periodu dodatno zaživeti, okupiti još veći broj učesnika i postati prepoznatljiv segment stručnog i akademskog života naše zajednice.

Pozivamo sve kolege da i u narednom periodu šalju svoje radove, prikaze slučajeva, istraživanja i stručna iskustva, kako bismo zajedno nastavili da razvijamo kvalitet i značaj Taurunum Medical Journal-a.

S poštovanjem,,
Doc. dr Vuk Aleksić,
Glavni i odgovorni urednik časopisa
Taurunum Medical Journal

REČ PREDSEDNIKA UREĐIVAČKOG ODBORA

Poštovane kolegice i kolege,

Sa velikim zadovoljstvom predstavljamo novi broj časopisa Taurunum Medical Journal. Iza nas je prva godina rada časopisa, koja je pokazala da postoji iskrena potreba za stručnim i naučnim povezivanjem, razmenom iskustava i afirmacijom medicinskog stvaralaštva u okviru naše ustanove i šire stručne zajednice.

Posebno bih želeo da se osvrnem na razvoj aktivnosti Taurunum Medical Journal Club-a, koji vidimo kao jedan od ključnih segmenata budućeg razvoja časopisa. Tokom 2025. godine organizovana su dva stručna skupa u okviru Journal Club-a, sa veoma interesantnim temama i kvalitetnim diskusijama. Iako posećenost nije bila na nivou koji smatramo da ovakav vid stručnog okupljanja zaslužuje, verujemo da je napravljen važan početni korak i dobra osnova za dalji razvoj. Zato pozivamo sve kolege, lekare, specijalizante, mlade istraživače i saradnike da svojim prisustvom, predavanjima, idejama i radovima doprinesu daljem razvoju časopisa i Journal Club-a. Samo zajedničkim radom možemo podići ovu ideju na viši nivo i stvoriti platformu koja će predstavljati ponos naše ustanove.

Zahvaljujem se svim autorima, recenzentima, članovima uredništva i saradnicima na podršci, entuzijazmu i uloženom radu.



S poštovanjem,
Prof. dr Nebojša Mitrović
Predsednik Nacionalnog uređivačkog odbora

Endokrinološki aspekti i značaj konzervativnog tretmana kod pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma	8 - 17
Endocrinological aspects and significance of conservative treatment in patients with early endometrial carcinoma <i>Tatjana Madić, Dejan Uljarević, Jelica Uljarević, Ivan Madić, Ana Dević</i>	
<hr/>	
Dijagnostička značajnost kompjuterizovane tomografije u preoperativnoj proceni T i N stadijuma kolorektalnog karcinoma	18 - 27
Diagnostic significance of computed tomography in the preoperative assessment of T and N stages of colorectal carcinoma <i>Nataša Rakonjac, Tamara Gligorić, Vladimir Čotrić, Jelena Čotrić, Mihajlo Korać, Radomir Kovačević, Jelena Filipović, Aleksandar Mandarić, Darko Grujić, Dejana Senji, Jovana Latov, Vesna Prodanović, Milica Lakićević, Mirjana Tubić Milojević, Predrag Popović, Mladen Jovanović</i>	
<hr/>	
Glycolipid and inflammatory status analysis in metformin-treated type 2 diabetics	28 - 47
Analiza glikolipidnog i inflamatornog statusa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 na terapiji metforminom <i>Nataša Đorđević, Sonja Zafirović, Jelena Radovanović, Julijana Stanimirović, Nikola Ninković, Zoran Gluvić, Aleksandra Klisić, Esma R. Isenović</i>	
<hr/>	
Prolonged intubation in the intensive care unit: challenges, complications, and optimal timing of tracheostomy	48 - 54
Prolongirana intubacija u jedinici intenzivne nege: izazovi, komplikacije i optimalno vreme traheotomije <i>Tanja Abazović, Marija Nikolić, Nemanja Trifunović, Ana Dević</i>	
<hr/>	
Masna bolest jetre – savremeni trendovi u ranom otkrivanju i lečenju	55 - 63
Fatty liver disease – modern trends in early detection and treatment <i>Bojan Mitrović, Ratko Tomašević, Zoran Gluvić</i>	
<hr/>	
Traneksamična kiselina u politraumi: značaj rane primene i uticaj na kliničke ishode – pregled savremenih dokaza	64 - 70
Tranexamic acid in polytrauma: importance of early administration and impact on clinical outcomes – a review of contemporary evidence <i>Dimitrije Surla, Marija Nikolić, Nemanja Trifunović, Jovana Trifunović</i>	
<hr/>	
Mikrobiota i medicina budućnosti: od disbioze do fekalne transplantacije	71 - 79
Microbiota and the Medicine of the Future: From Dysbiosis to Fecal Transplantation <i>Bojan Mitrović, Zoran Gluvić, Ratko Tomašević</i>	
<hr/>	
Strano telo donjih disajnih puteva kod laringektomisanog pacijenta - prikaz slučaja	80 - 84
Foreign body in the lower respiratory tract in a laryngectomized patient – case report <i>Teodora Tadić, Andrej Grubor, Svetlana Valjarević</i>	
<hr/>	
Hiperbarična oksigenoterapija u lečenju nezarastajuće rane nakon amputacije kod pacijenta sa dijabetesom – prikaz slučaja	85 - 90
Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of a non-healing wound after amputation in a patient with diabetes – case report <i>Tatjana Opačić, Danijela Nešović, Anja Zec, Davorka Milačić, Miloš Vojinović</i>	



ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI I ZNAČAJ KONZERVATIVNOG TRETMANA KOD PACIJENTKINJA SA RANIM KARCINOMOM ENDOMETRIJUMA

Tatjana Madić¹, Dejan Uljarević¹, Jelica Uljarević², Ivan Madić³, Ana Dević³

1. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
2. Klinika za ginekologiju i akušerstvo „Narodni front“, Beograd, Srbija
3. Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Ana Dević, Vukova 9, Beograd, Srbija
Email: anavjestica74@gmail.com

ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS AND SIGNIFICANCE OF CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH EARLY ENDOMETRIAL CARCINOMA

Tatjana Madić¹, Dejan Uljarević¹, Jelica Uljarević², Ivan Madić³, Ana Dević³

1. Clinic for Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
2. Clinic for Gynecology and Obstetrics “Narodni Front”, Belgrade, Serbia
3. Hospital for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Corresponding to: Ana Dević, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia
Email: anavjestica74@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Rak endometrijuma je jedan od najčešćih malignih tumora ženskog reproduktivnog sistema. PCOS je kompleksna endokrinološka bolest žena u reproduktivnom periodu koja je prepoznata kao faktor rizika za rak endometrijuma. Konzervativna terapija podrazumeva siguran onkološki ishod uz očuvanje reproduktivne funkcije.

Metode: Ovaj rad je klinička studija preseka sprovedena na Odeljenju za akušerstvo i ginekologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2012. do 2024. godine. Studija je obuhvatila 62 pacijentkinje, starosti od 23 do 45 godina. Sve pacijentkinje su konzervativno tretirane zbog hiperplazije endometrijuma ili raka endometrijuma. Statistička analiza je obuhvatila metode deskriptivne i analitičke statistike.

Rezultati: Rezultati dobijeni u našoj studiji ukazuju na to da je procenom endokrinološkog statusa kod pacijenata sa karcinomom endometrijuma, odgovarajućim higijenskim i dijetetskim režimom, primenom konzervativne terapije kao i psihosocijalnom podrškom, moguće postići dobre terapijske ishode uz očuvanje plodnosti

Zaključak: Ova studija naglašava važnost alternativnog konzervativnog lečenja raka endometrijuma, posebno kod mlađih žena sa dobro diferenciranim endometrioidnim karcinomom u ranoj fazi

Ključne reči: endokrinološki aspekt, rani karcinom endometrijuma, konzervativno lečenje

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. PCOS is a complex endocrinological disease of women of reproductive period. Conservative therapy implies a safe oncological outcome while preserving reproductive function.

Methods: This study is a cross-sectional clinical study conducted at Unirvesity Clinical Center of Serbia, Clinic for Gynecology and Obstetrics in the period from 2012 to 2024. The study included 62 patients who were between 23 and 45. The study included patients who were consecutively examined and treated conservatively for endometrial hyperplasia or endometrial cancer. Statistical analysis included methods of descriptive and analytical statistics.

Results: The results obtained in our study indicate that by evaluating the endocrinological status in patients with endometrial cancer, appropriate hygienic and dietary regimen, application of conservative therapy as well as psychosocial support to the patient. It is possible to obtain good therapeutic outcomes while preserving fertility in patients with endometrial cancer.

Conclusion: This study highlights the importance of alternative conservative treatment for endometrial cancer, especially in younger women with well-differentiated, early-stage endometrioid cancer

Keywords: *endocrinological aspect, early endometrial cancer, conservative treatment*

UVOD

Karcinom endometrijuma je jedan od najčešćih malignih tumora ženskog reproduktivnog sistema. Po učestalosti, to je šesti tumor u ženskoj populaciji [1]. Atipična hiperplazija endometrijuma se smatra premalignim stanjem za karcinom endometrijuma [1,2]. Incidenca je između 55. i 64. godine života [3]. Savremena istraživanja ukazuju na povećan broj obolelih među pacijentkinjama reproduktivnog perioda. Incidenca je 5% kod žena mlađih od 40 godina [4–6].

Pojava tumora povezana je sa povećanom proizvodnjom estrogena bez oponentnog uticaja progesterona [1,3]. Faktori rizika uključuju ranu menarhu, kasnu menopauzu, anovulaciju, nuliparitet, gojaznost, dijabetes tip II i PCOS. PCOS je kompleksna endokrinološka bolest žena reproduktivnog perioda sa prevalencom od 4–21% [3].

Standardni postupak u lečenju karcinoma endometrijuma je klasična histerektomija sa obostranom adneksektomijom, sa ili bez disekcije limfnih čvorova [2]. Savremeni pristup ne podrazumeva samo očuvanje fizičkih, psihičkih i socijalnih funkcija, već i reproduktivnih. Konzervativna terapija podrazumeva bezbedan onkološki ishod uz očuvanje reproduktivne funkcije [2,5]. Zasniva se na hormonskoj terapiji, utemeljenoj na saznanjima o hormonskom disbalansu u nastanku karcinoma endometrijuma. Najčešće se koristi progesteron po različitim terapijskim šemama. Histeroskopska resekcija tumora, praćena korišćenjem progesteronskih preparata, predstavlja najefikasniji konzervativni tretman lečenja karcinoma

endometrijuma [2].

Cilj našeg istraživanja je da se ispita endokrinološki aspekt pacijentkinja kod kojih su dijagnostikovani atipična hiperplazija endometrijuma ili karcinom endometrijuma, sa posebnim fokusom na pacijentkinje sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) i značaj konzervativnog tretmana u cilju očuvanja reproduktivne funkcije.

MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje predstavlja kliničku studiju preseka koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u periodu od 2012 do 2024. godine

Studijom su obuhvaćene 62 pacijentkinje koje su imale od 23 do 45 godina. U studiju su uključene pacijentkinje koje su konsekutivno ispitivane i bile konzervativno lečene zbog hiperplazije endometrijuma ili karcinoma endometrijuma. Iz istorije bolesti dobijeni su podaci iz lične i porodične anamneze ispitanica kao i socio-demografske karakteristike pacijentkinja. Prisustvo gojaznosti je definisano kao indeks telesne mase $\geq 25\text{kg/m}^2$. Svim ispitanicama su uzimani uzorci krvi našte u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa, radi određivanja bazalnog hormonskog statusa, biohemije sa lipidogramom i hepatogramom. Ispitanicama je urađen dvosatni oralni test tolerancije glukoze (OGTT) sa 75gr glukoze. Insulinska rezistencija je procenjivana na osnovu surogat markera HOMA-IR indeksa većeg od 2,6. Komponente metaboličkog sindroma su definisane kod svih ispitanica na osnovu definicije Međunarodnog društva za dijabetes.

PCOS je dijagnostikovao pomoću ESHRE/ASRM kriterijuma. Hirzutizam je definisan u slučaju postojanja FG skora ≥ 8 , bez obzira na prisustvo akni ili alopecije. Menstrualni ciklusi su definisani kao regularni ukoliko im je dužina trajanja 28 ± 4 dana. Amenoreja je definisana kao odsustvo menstrualnog krvarenja u dužini trajanja od 6 meseci. Oligomenoreja je definisana kao godišnji broj menstrualnih ciklusa manji od 8, a anovulacija kao lutealni nivo serumskog progesterone $\leq 10\text{nmol/}$. Morfološki policistično izmenjeni jajnici (PCOM) su definisani kao postojanje 12 ili više folikula veličine od 2-9mm. Studijska grupa ispitanica kod kojih je dijagnostikovao PCOS je podeljena na 4 fenotipa: Fenotip A koji podrazumeva prisustvo hiperandrogenizma, hronične anovulacije i morfološki policistične jajnike, Fenotip B: hiperandrogenizam i hronična anovulacija, Fenotip C: hiperandrogenizam i morfološki policistični jajnici kao i Fenotip D: hronična anovulacija i morfološki policistični jajnici

Statistička analiza obuhvatala je metode deskriptivne i analitičke statistike. Korišćeni su: Hi-kvadrat test, Fišerov test i Pearsonova linearna korelacija i Spirmanov test korelacije ranga. Za obradu podataka je korišćen SPSS 13.0. Statistički značaj postavljen na $p < 0.05$

REZULTATI

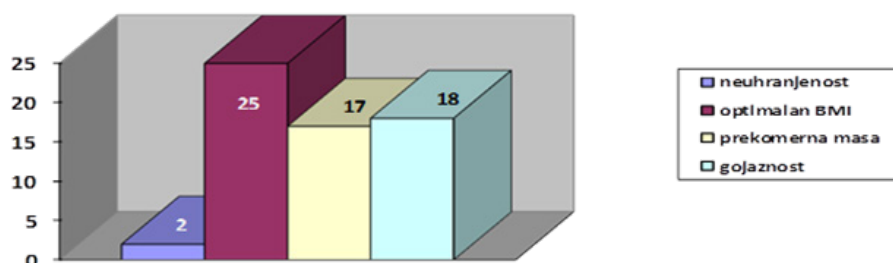


Tabela 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na njihov menstrualni ciklus Grafikon 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na kategorije njihovog indeksa telesne mase

U našem uzorku nije bilo slučajeva prevremenog kao ni zakasnelog puberteta. Kod više od polovine pacijentkinja menstrualni ciklus je bio uredan (Tabela 1).

Menstrualni ciklus	Učestalost	Procenat	χ^2	p
Uredan ciklus	36	58,1	66,548	0,001
Oligomenoreja	14	22,6		
Polimenoreja	10	16,1		
Hipomenoreja	1	1,6		
Hipermenoreja	1	1,6		

Tabela 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na njihov menstrualni ciklus

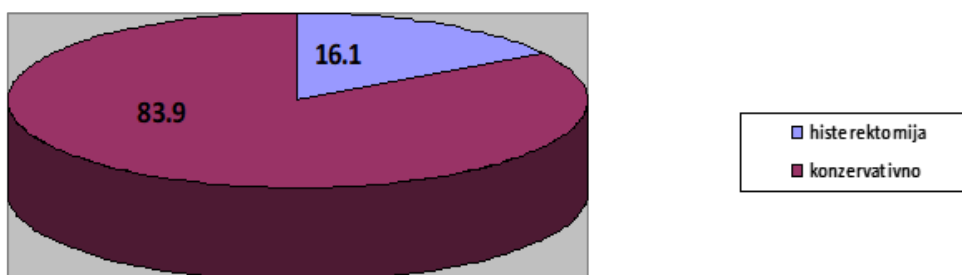
Većina pacijentkinja nije imala komorbiditete, a 74,2 % pacijentkinja nije prijavljivalo postojanje malignih tumora u porodici. Od svih endokrinoloških poremećaja izuzimajući PCOS najčešće se javljao poremećaj funkcije štitaste žlezde (Tabela 2).

Oboljenja		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Drugi malignitet	ne	56	90,3	40,323	0,001
	da	6	9,7		
Hipertenzija	ne	59	95,2	50,581	0,001
	da	3	4,8		
Dijabetes melitus	ne	61	98,4	58,065	0,001
	da	1	1,6		
Oboljenja štitaste žlezde	ne	50	80,6	63,323	0,001
	hipotireoza	9	14,5		
	hipertireoza	3	4,8		
Druga endokrina	ne	57	91,9	43,613	0,001
	da	5	8,1		
Autoimuna	ne	57	91,9	43,613	0,001
	da	5	8,1		

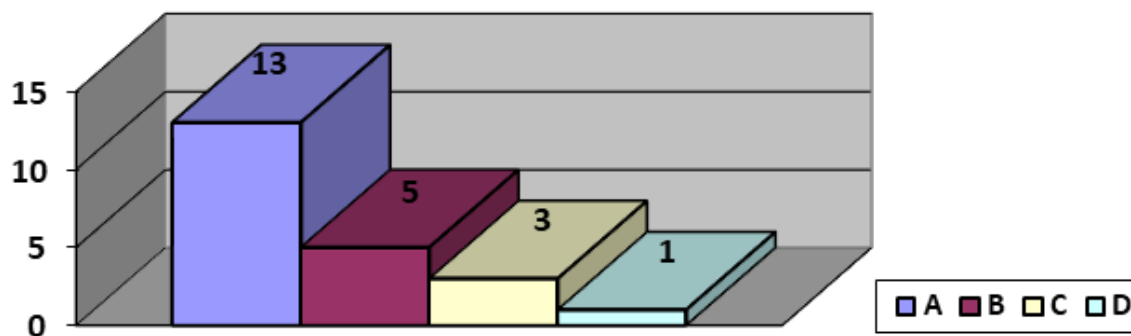
Tabela 2. Učestalost pacijentkinja u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Oboljenja		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Ultrazvučni znaci PCOS	ne	36	58,1	1,613	0,204
	da	26	41,9		
Hiperandrogenizam	ne	59	95,2	31,226	0,001
	da	3	4,8		
Hirzutizam	ne	53	85,5	4,129	0,042
	da	9	14,5		
Akne	ne	39	62,9	40,323	0,001
	da	23	37,1		
Alopecija	ne	56	90,3	25,806	0,001
	da	6	9,7		
Insulinska rezistencija	ne	39	62,9	4,129	0,042
	da	23	37,1		
Terapija Metforminom	ne	48	77,4	18,645	0,001
	da	14	22,6		
Terapija Inozitolima	ne	56	90,3	40,323	0,001
	da	6	9,7		
Infertilitet	ne	10	16,1	28,452	0,001
	da	52	83,9		

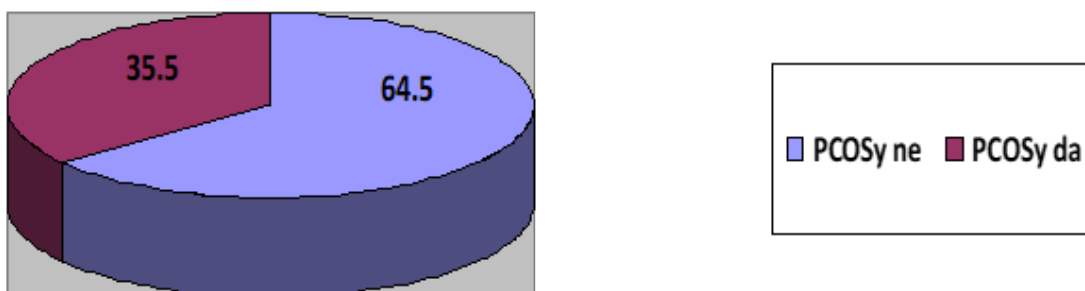
Tabela 3. Učestalost pacijentkinja u odnosu na dijagnostičke kriterijume za PCO sindrom



Grafikon 2. Procenat pacijentkinja sa i bez PCOS



Grafikon 3. Učestalost pacijentkinja u odnosu na fenotipove PCOS



Grafikon 4. Inicijalni terapijski pristup (% konzervativno i operativni)

Trudnoća		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Koncepcija	neuspela	44	84,62	80,742	0,001
	spontana	5	9,62		
	ART	3	5,77		
Ishod / porođaj	pretermijski	3	37,50	85,774	0,001
	termijski	5	62,50		

Tabela 4. Načini koncepcije i ishodi dobijenih trudnoća ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Fenotip			
		A	B	C	D
Inicijalni HP nalaz	Atipična hiperplazija	2	3	1	1
	EIN	4	1	0	0
	Ca endometrijuma	7	1	2	0
Inicijalna terapija	Praćenje	1	1	0	0
	IUD	1	2	2	0
	IUD + GnRH	10	0	1	0
	Histerektomija	1	2	0	1
Trajanje terapije	Sve vreme	12	5	3	1
	Prekinuta	1	0	0	0
Nalaz posle terapije	Uredan	5	2	2	1
	Atipična hiperplazija	3	2	1	0
	EIN	1	0	0	0
	Ca endometrijuma	3	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
Nalaz posle 6 meseci	Uredan	5	2	2	1
	Atipična hiperplazija	2	1	1	0
	EIN	1	0	0	0
	Ca endometrijuma	3	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
	Nije rađena kontrola	1	1	0	0
Nalaz posle 12 meseci	Uredan	8	2	1	1
	Atipična hiperplazija	3	1	1	0
	EIN	0	0	1	0
	Ca endometrijuma	1	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
	Nije rađena kontrola	0	1	0	0
Ishod nakon terapije	Uredan nalaz	6	2	1	1
	Trudnoća	1	0	1	0
	Recidiv	6	3	1	0
Dalja terapija	Praćenje	7	4	1	1
	IUD	6	1	2	0

Tabela 5. Histopatološki nalazi i primenjena terapija u odnosu na fenotip PCO sindroma

Parametri		Fenotip			
		A	B	C	D
Vreme pojave recidiva	Nema	8	2	1	1
	Do 12 meseci	2	1	1	0
	12 do 24 meseci	1	1	0	0
	Preko 24 meseci	2	1	1	0
Trajanje terapije	Konzervativno	2	0	0	/
	Histerektomija	2	1	1	/
	Izgubljeni pacijent	1	2	1	/
Koncepcija	Neuspela	11	5	2	0
	Spontana	2	0	1	0
	ART	0	0	0	1

Tabela 5. Histopatološki nalazi i primenjena terapija u odnosu na fenotip PCO sindroma

DISKUSIJA

Nastanak i terapijski ishodi karcinoma endometrijuma povezani su sa nizom endokrinoloških činilaca. Metabolički sindrom, kao i svaka njegova komponenta pojedinačno, značajno povećavaju rizik od karcinoma endometrijuma [6]. U našoj studiji, pacijentkinje sa prekomernom telesnom težinom, ali bez metaboličkog sindroma, imale su povećan rizik od pojave karcinoma endometrijuma u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentkinjama bez metaboličkog sindroma. Ovi rezultati koreliraju sa nalazima iz velike nacionalne studije sprovedene u Južnoj Koreji [7,8].

Meta-analize i interventne studije takođe su pokazale da gojaznost, merena preko BMI, odnosa struka i kukova ili obima kukova, povećava rizik od pojave karcinoma endometrijuma, dok gubitak telesne težine može smanjiti rizik za nastanak ove bolesti [8,9], što je potvrđeno i u našoj studiji. Gojaznost je povezana sa 34% globalne incidence karcinoma endometrijuma, dok u razvijenim zemljama Zapada taj doprinos iznosi preko 40% [10]. Rizik od razvoja karcinoma endometrijuma među ženama bele rase iznosi oko 3%, dok je apsolutni životni rizik kod pacijentkinja sa PCOS oko 9% [1,11].

Sindrom policističnih jajnika (PCOS), zbog hronične anovulacije, povećava rizik od hiperplazije endometrijuma i karcinoma endometrijuma. Prevalencija hiperplazije endometrijuma kod ovih žena varira od 1% do 48,8% [12,13]. Subfertilitet, definisan kao jedna godina neželjenog nezačeća uz nezaštićen odnos u fertilnoj fazi menstrualnog ciklusa, predstavlja takođe faktor rizika za hiperplaziju endometrijuma odnosno karcinom endometrijuma [14,15].

Hipotireoza je jedan od češćih komorbiditeta kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, što je u skladu sa rezultatima naše studije. Pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma imale su statistički značajno više vrednosti TSH u poređenju sa kontrolnom grupom. TSH direktno stimuliše sekreciju leptina delujući na adipocite [16]. Prethodne studije su pokazale da atipična endometrijalna hiperplazija (AEH) i karcinom endometrijuma često koegzistiraju [17], što se poklapa sa našim rezultatima.

U našoj studiji, od konzervativno lečenih pacijentkinja, 22 (42,3%) imale su PCOS. Konzervativno lečene pacijentkinje retko su imale komorbiditete, ali se u našem uzorku najčešće javljala disfunkcija štitaste žlezde. Kontrolni histopatološki nalaz nakon inicijalno primenjene terapije bio je uredan kod 51,6% pacijentkinja. Recidiv bolesti dijagnostikovao je kod 23 (44,23%) pacijentkinje, a javljao se sa sličnom učestalošću (oko 30%) tokom prve

i druge godine praćenja, kao i nakon tog perioda. Nije bilo značajnih razlika u učestalosti PCO sindroma kod pacijentkinja kod kojih je došlo do pojave recidiva (56,52% bez prema 43,47% sa PCO; $\chi^2 = 5,434$; $p = 0,066$).

Recidiv se najčešće javljao kod žena sa fenotipom A (60%), dok se nije uopšte javljao kod žena sa fenotipom D ($\chi^2 = 14,077$; $p = 0,018$). Takođe, recidiv se najčešće ($n = 14$; 60,87%) javljao kod gojaznih pacijentkinja ($\chi^2 = 12,379$; $p = 0,039$).

Smanjenje telesne težine predstavlja „najpraktičniju preventivnu meru za rak endometrijuma“. Postoje dokazi da lekovi namenjeni za hiperholesterolemiju i dijabetes tipa II mogu inhibirati proliferaciju endometrijuma [2,7,11]. U našem uzorku, histopatološki nalaz karcinoma endometrijuma, inicijalno ali i nakon primenjene terapije, korelirao je sa oboljenjima štitne žlezde i neuzimanjem terapije inozitolima kod pacijentkinja sa PCOS.

Ispitivani su ishodi u odnosu na terapiju metforminom, pri čemu je zaključeno da postoje značajne razlike ne samo u terapijskom ishodu, već da je do trudnoće dolazilo samo kod pacijentkinja koje su primale metformin. Uprkos sve većem broju žena sa dijagnozom karcinoma endometrijuma, stopa preživljavanja ostaje visoka – 81,7% ukupno i 95,3% za lokalizovanu bolest [1,18].

Prema meta-analizi 42 studije (826 žena), šansa za trudnoću kod žena lečenih konzervativnim tretmanom karcinoma endometrijuma na bazi progestina iznosila je 26,7%, dok je šansa za postizanje živog rođenja bila 20,5% [18]. Procenat trudnoća koje su dovele do živog rođenja bio je 69,4%, a 9% ih je rezultiralo višestrukim rođenjem [18].

U našoj studiji, od 52 pacijentkinje kod kojih je primenjeno konzervativno lečenje atipične hiperplazije i karcinoma endometrijuma, 17 je imalo recidiv bolesti, a ostvareno je 11 trudnoća, od kojih je 9 završilo živorođenjem. EIN i karcinom endometrijuma nisu se javljali kod pacijentkinja sa fenotipom D PCOS sindroma, odnosno „nehiperandrogenim“ fenotipom, što može ukazivati na prokancerogenu ulogu androgena u nastanku karcinoma endometrijuma [19].

Histopatološkom analizom, atipična hiperplazija dijagnostikovana je kod 18 (29%) pacijentkinja, EIN kod 18 (29%) pacijentkinja, a karcinom endometrijuma kod 26 (42%) pacijentkinja ($\chi^2 = 2,065$; $p = 0,358$). Kao inicijalna terapija najčešće je primenjena kombinacija gonadotropina sa plasiranjem intrauterinog uloška.

Od ispitivanih pacijentkinja, 52 (83,9%) su po završetku inicijalne terapije pokušale da ostvare trudnoću. Na ART su upućene 24 (46,2%) pacijentkinje, dok su preostalih 28 (53,8%) pokušale prirodnim putem ($\chi^2 = 3,161$; $p = 0,075$). U našoj studiji 8 (12,9%) pacijentkinja uspešno je ostvarilo trudnoću, što je u skladu sa rezultatima iz literature [8,9,11].

Rezultati dobijeni u našem istraživanju ukazuju da evaluacijom endokrinološkog statusa kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, odgovarajućim higijensko-dijetetskim režimom, primenom konzervativne terapije i psihosocijalnom podrškom, moguće je postići dobre terapijske ishode uz očuvanje fertilitnosti kod pacijentkinja obolelih od karcinoma endometrijuma.

ZAKLJUČAK

Naša studija potvrđuje da je karcinom endometrijuma snažno povezan sa endokrinološkim i metaboličkim faktorima, uključujući gojaznost, metabolički sindrom, PCOS, hipotireozu i hroničnu anovulaciju. Gojaznost i hiperandrogenizam, posebno kod fenotipa A PCOS-a, značajno povećavaju rizik od nastanka i recidiva bolesti, dok pacijentkinje sa nehiperandrogenim fenotipom (fenotip D) pokazuju manju učestalost recidiva i razvoja karcinoma.

Konzervativno lečenje karcinoma endometrijuma, prvenstveno terapijom progesterinom uz adekvatnu endokrinološku i dijetetsku kontrolu, pokazuje dobre terapijske ishode uz očuvanje fertiliteta. Ishodi trudnoće nakon konzervativne terapije su zadovoljavajući, posebno uz primenu metformina kod pacijentkinja sa PCOS, dok smanjenje telesne težine i optimizacija endokrinološkog statusa predstavljaju ključne preventivne i terapijske mere.

Ovi rezultati naglašavaju važnost individualizovanog pristupa kod mlađih žena sa dobro diferenciranim, ranim stadijumom endometrioidnog karcinoma endometrijuma. Evaluacija endokrinoloških i metaboličkih faktora, uz konzervativnu terapiju i psihosocijalnu podršku, omogućava očuvanje fertiliteta i postizanje povoljnih terapijskih ishoda, što čini konzervativni pristup važnom opcijom u savremenom lečenju karcinoma endometrijuma.

REFERENCE

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/CAAC.21834. PMID: 38572751.
2. Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, Mcalpine JN, Mueller JJ, Amant F, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(4):417–31. DOI: 10.5468/OGS.19169. PMID: 32689770.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/CAAC.21660. PMID: 33538338.
4. Herrington CS, Board WC of TE. Female Genital Tumours [Internet]. WHO Female Genital Tumours. 2020 [cited 2026 Apr 15]. 632 p. ISBN: 978-92-832-4504-9.
5. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *American Journal of Surgical Pathology.* 2000;24(9):1201–8. DOI: 10.1097/00000478-200009000-00002. PMID: 10976693.
6. Park B. Associations between obesity, metabolic syndrome, and endometrial cancer risk in East Asian women. *J Gynecol Oncol.* 2022;33(4). DOI: 10.3802/JGO.2022.33.E35. PMID: 35320886.
7. Pan W, Yeh W. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommen-

dations. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; DOI: 10.6133/APJCN.2008.17.3.02.

8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. PMID: 16157765.

9. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1635–48. DOI: 10.1093/annonc/mdv142. PMID: 25791635.

10. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG*. 2013;120(7):791–4. DOI: 10.1111/1471-0528.12106. PMID: 23659328.

11. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2020;123(8):1336–44. DOI: 10.1038/S41416-020-1012-6. PMID: 32728095.

12. Tingthanatikul Y, Choktanasiri W, Rochanawutanon M, Weerakeit S. Prevalence and clinical predictors of endometrial hyperplasia in anovulatory women presenting with amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):101–5. DOI: 10.1080/09513590600585997. PMID: 16603436.

13. Holm NSL, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1173–6. DOI: 10.1111/J.1600-0412.2012.01458.X. PMID: 22583042.

14. Tohma YA, Zeyneloglu HB, Aslan OD, Haberal AN, Onalan G, Ayhan A. Prevalence of endometrial cancer or atypical hyperplasia diagnosed incidentally in infertility clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):503–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.008. PMID: 30118694.

15. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09417-5. PMID: 12126838.

16. Fitko R, Kucharski J, Szlezynghier B. The importance of thyroid hormone in experimental ovarian cyst formation in gilts. *Anim Reprod Sci*. 1995;39(2):159–68. DOI: 10.1016/0378-4320(95)01382-A.

17. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, Chen D, Fang T, Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021;21(1). DOI: 10.1186/S12905-021-01452-9. PMID: 34433451.

18. Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejón R, Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):282–95. DOI: 10.1093/HUMUPD/DMAB041. PMID: 34935045.

19. Wu X, Zhang K, Zhong X, Huo X, Zhang J, Tian W, et al. Androgens in endometrial carcinoma: the killer or helper? *J Endocrinol Invest*. 2022;46(3):457. DOI: 10.1007/S40618-022-01916-1. PMID: 36583833.



DIJAGNOSTIČKA ZNAČAJNOST KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U PREOPERATIVNOJ PROCENI T I N STADIJUMA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Nataša Rakonjac¹, Tamara Gligorić¹, Vladimir Čotrić¹, Jelena Čotrić¹, Mihajlo Korać¹, Radomir Kovačević¹, Jelena Filipović¹, Aleksandar Mandarić¹, Darko Grujić¹, Dejana Senji¹, Jovana Latov¹, Vesna Prodanović¹, Milica Lakićević¹, Mirjana Tubić Milojević¹, Predrag Popović¹, Mladen Jovanović¹

1. Služba radiologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT OF T AND N STAGES OF COLORECTAL CARCINOMA

Nataša Rakonjac¹, Tamara Gligorić¹, Vladimir Čotrić¹, Jelena Čotrić¹, Mihajlo Korać¹, Radomir Kovačević¹, Jelena Filipović¹, Aleksandar Mandarić¹, Darko Grujić¹, Dejana Senji¹, Jovana Latov¹, Vesna Prodanović¹, Milica Lakićević¹, Mirjana Tubić Milojević¹, Predrag Popović¹, Mladen Jovanović¹

1. Department of radiology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Uvod: Preoperativni radiološki stejdžing kolorektalnog karcinoma ima ključnu ulogu u planiranju optimalnog terapijskog pristupa. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) predstavlja standardnu metodu inicijalnog imidžinga, ali njena dijagnostička tačnost u proceni T i N stadijuma i dalje je predmet istraživanja.

Cilj: Cilj ovog rada bio je ispitivanje dijagnostičke tačnosti MDCT-a u preoperativnom određivanju T i N stadijuma kolorektalnog karcinoma poređenjem sa operativnim i patohistološkim nalazom kao referentnim standardom.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna analiza 63 bolesnika sa patohistološki potvrđenim kolorektalnim karcinomom kod kojih je urađen preoperativni CT pregled abdomena i karlice. CT nalazi u proceni T i N stadijuma upoređivani su sa intraoperativnim i patohistološkim nalazom. Step en slaganja procenjivan je odgovarajućim statističkim metodama.

Rezultati: MDCT je pokazao najveću dijagnostičku tačnost u identifikaciji T3 stadijuma. Ukupno slaganje CT i patohistološkog nalaza po pojedinačnim T stadijumima bilo je slabo, ali statistički značajno ($Kappa = 0,166$; $p = 0,049$), sa izraženom sklonošću ka understaging-u. Prilikom grupisanja T stadijuma u niže (T1–T2) i više (T3–T4), dijagnostička tačnost CT-a iznosila je 71,4%. Procena nodalnog statusa pokazala je visoko slaganje u binarnoj podeli kada su pored veličine uključene i morfoloke osobine ($Kappa = 0,682$; $p < 0,001$), ali ograničenu pouzdanost u određivanju N stadijuma na osnovu veličine.

Zaključak: Multidetektorska kompjuterizovana tomografija ima značajnu ulogu u pre-

operativnom određivanju T stadijuma kolorektalnog karcinoma, naročito kod uznapredovalih stadijuma bolesti, dok procena nodalnog statusa ostaje ograničena i zahteva opreznu interpretaciju.

Ključne reči: kolorektalni karcinom; kompjuterizovana tomografija; stejdžing; T stadijum; N stadijum

ABSTRACT

Introduction: Preoperative imaging staging of colorectal cancer is essential for optimal therapeutic planning. Multidetector computed tomography (MDCT) is the standard imaging modality for initial staging; however, its diagnostic accuracy in assessing tumor depth and nodal status remains debated.

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of MDCT in preoperative T and N staging of colorectal cancer by comparison with operative and histopathological findings as the reference standard.

Methods: A retrospective analysis was conducted in 63 patients with histopathologically confirmed colorectal cancer who underwent preoperative contrast-enhanced CT of the abdomen and pelvis. CT-based assessment of T and N stages was compared with operative and histopathological findings. Agreement was evaluated using appropriate statistical methods.

Results: MDCT demonstrated the highest diagnostic accuracy in identifying T3 tumors. Overall agreement between CT and histopathological findings for individual T stages was low but statistically significant (Kappa = 0.166; $p = 0.049$), with a predominant tendency toward understaging. When T stages were grouped into low (T1–T2) and high (T3–T4) categories, diagnostic accuracy reached 71.4%. Nodal staging with morphological status showed high agreement in binary classification (Kappa = 0.682; $p < 0.001$), but limited reliability according to size of lymph node.

Conclusion: MDCT shows good diagnostic performance in preoperative T staging of colorectal cancer, particularly in advanced stages, while nodal staging remains limited and requires cautious interpretation.

Keywords: colorectal cancer; computed tomography; staging; T stage; N stage

UVOD

Kolorektalni karcinom predstavlja jedan od najčešćih malignih tumora i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta od malignih bolesti u svetu. Uprkos napretku u dijagnostici i terapiji, prognoza bolesnika i dalje u velikoj meri zavisi od stadijuma bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Od ključnog značaja su dubina tumorske invazije zida creva (T stadijum) i prisustvo metastatski izmenjenih regionalnih limfnih nodusa (N stadijum), koji direktno utiču na izbor terapijskog pristupa i ishod lečenja.

Pouzdanu preoperativno određivanje stadijuma kolorektalnog karcinoma ima presudan značaj za planiranje hirurškog zahvata, selekciju bolesnika za neoadjuvantnu terapiju

i procenu prognoze. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) predstavlja standardnu metodu inicijalnog radiološkog stejdžinga kod karcinoma kolona, dok se kod karcinoma rektuma primenjuje kao dopunska metoda uz magnetnu rezonancu.

Iako MDCT omogućava pouzdanu procenu lokalne proširenosti tumora i detekciju udaljenih metastaza, njegova dijagnostička tačnost u preciznom određivanju T i N stadijuma i dalje predstavlja predmet brojnih istraživanja. Poseban izazov predstavlja procena nodalnog statusa, s obzirom na to da veličina limfnih nodusa ne predstavlja pouzdan kriterijum maligniteta. Zbog toga je direktno poređenje CT nalaza sa operativnim i patohistološkim nalazom, koji predstavljaju referentni standard, od velikog kliničkog značaja.

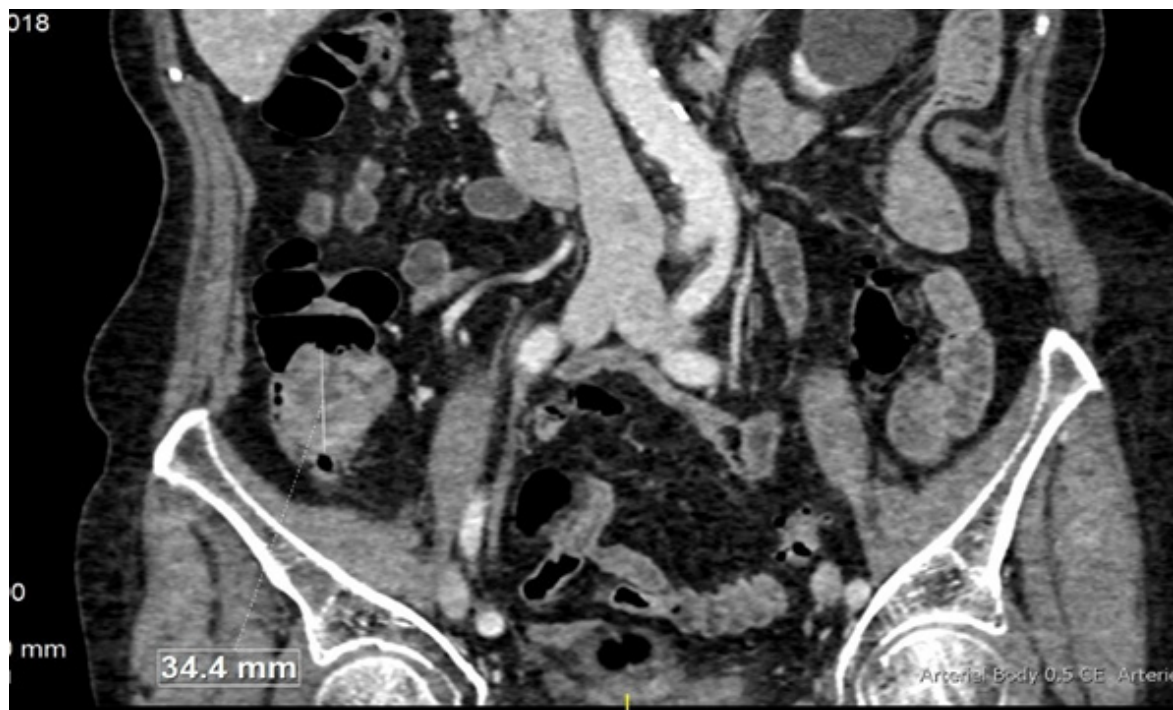
CILJ RADA

Cilj rada bio je ispitivanje dijagnostičke tačnosti multidetektorske kompjuterizovane tomografije u preoperativnom određivanju T i N stadijuma kolorektalnog karcinoma poređenjem sa operativnim i patohistološkim nalazom.

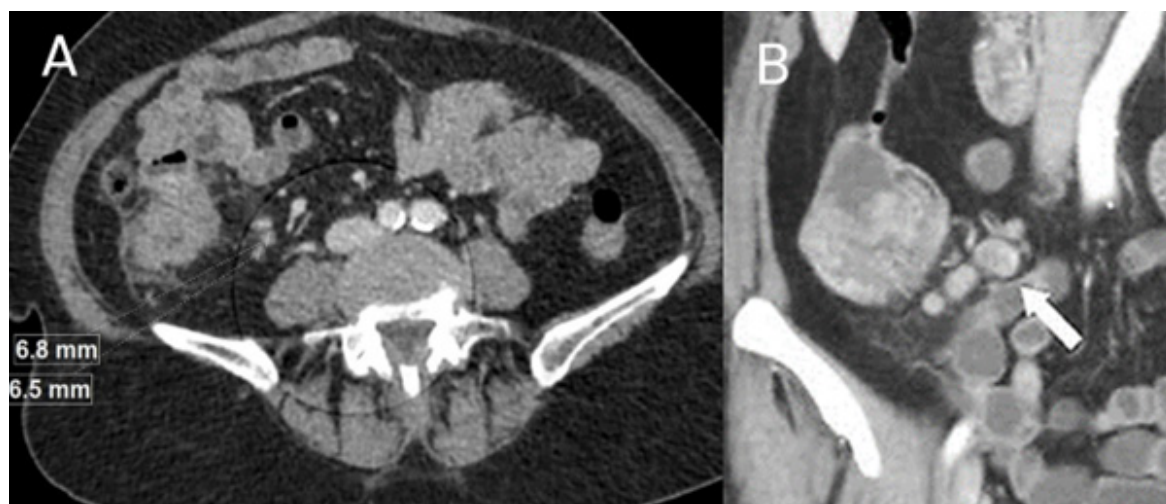
MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna opservaciona studija. U analizu su uključena 63 bolesnika sa patohistološki potvrđenim kolorektalnim karcinomom kod kojih je u okviru preoperativne dijagnostičke obrade urađen CT pregled abdomena i karlice, a zatim sprovedeno hirurško lečenje. Kriterijumi uključanja obuhvatali su dostupnost preoperativnog CT pregleda odgovarajućeg kvaliteta, izvršen operativni zahvat i kompletan patohistološki nalaz resekcionog preparata. Iz studije su isključeni bolesnici sa neadekvatnim kvalitetom CT snimaka, prethodno sprovedenom neoadjuvantnom terapijom i nepotpunom medicinskom dokumentacijom.

CT pregledi su urađeni na multidetektorskom CT aparatu uz intravensku primenu jednog kontrastnog sredstva, sa akvizicijom tankih preseka i multiplanarnim rekonstrukcijama. Analiza CT slika vršena je retrospektivno, sa procenom T stadijuma na osnovu zahvaćenosti slojeva zida creva i prisustva ektramuralne ekstenzije, kao i procenom N stadijuma na osnovu karakteristika regionalnih limfnih nodusa. Prvo po kriterijumu veličina, a zatim uključujući i morfološke osobine limfnih nodusa.



Slika 1. Tu promena cekuma. CT procenjen lokalni stadijum T3 sa minimalnom EME, Na operativno ustanovljena infiltracija visceralnog peritoneuma, potvrđena Ph nalazom T4a, primer CT understaginga - obratiti pažnju na linearno zadebljanje prema peritonealnoj strani



Slika 2. Tu ascendentnog kolona N stadijum: A) Tu cekuma – 3 nodusa dijametra preko 5mm- CT N1stadijum - PH verifikovan N0 stadijum. B) Tu cekuma 2 nodusa nehomogene postkontrasne opacifikacije N takođe N1 stadijum, mada su peritumorski prisutna ukupno 4 nodusa preko 5mm - PH verifikovan N1 stadijum

REZULTATI

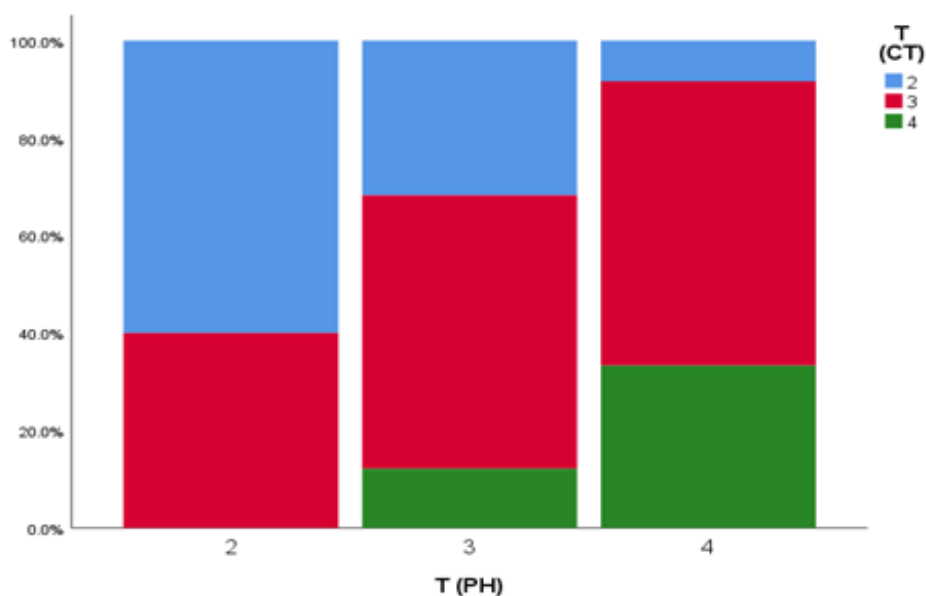
Na patohistološkom nalazu registrovano je 10 bolesnika sa T2 stadijumom, 34 bolesnika sa T3 stadijumom i 12 bolesnika sa T4 stadijumom. Na CT pregledu tačno je dijagnostikovano 60% T2, 56% T3 i 33% T4 stadijuma.

Ukupno slaganje CT i patohistološkog nalaza po pojedinačnim T stadijumima bilo je

slabo, ali statistički značajno ($Kappa = 0,166$; $p = 0,049$), sa dominantnom sklonošću ka understaging-u. Prilikom grupisanja T stadijuma u niže (T1–T2) i više (T3–T4), dijagnostička tačnost CT-a iznosila je 71,4%, uz senzitivnost od 73% i specifičnost od 60%.

			T (CT)			Ukupno
			2	3	4	
T (PH)	2	N	6	4	0	10
		%	60.0%	40.0%	0.0%	100.0%
	3	N	13	23	5	41
		%	31.7%	56.1%	12.2%	100.0%
	4	N	1	7	4	12
		%	8.3%	58.3%	33.3%	100.0%
Ukupno		N	20	34	9	63
		%	31.7%	54.0%	14.3%	100.0%

Tabela 1. Slaganje CT i patohistološkog T stadijuma



Grafikon 1. Grafički prikaza slaganja T stadijuma CT i PH

			T (PH)		Ukupno
			T1-T2	T3-T4	
T (CT)	T1-T2	N	6	14	20
		%	60.0%	26.4%	31.7%
	T3-T4	N	4	39	43
		%	40.0%	73.6%	68.3%
Ukupno		N	10	53	63
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 2. Slaganje između CT i patohistološkog T st (grupisano: T1–T2 vs T3–T4)

Ukupno slaganje iznosi 71,4%. Dijagnostička tačnost metoda je sledeća: $Sn=73\%$ $Sp=60\%$ $PPV=91\%$ $NPV=30\%$.

Na osnovu dobijenih rezultata, evidentno je da je slaganje bolje kada se T stadijum podeli na dve kategorije. Statističkom analizom, Kappa testom je utvrđeno da postoji osrednje, statistički značajno slaganje dve metode ($Kappa=0,239$; $p=0,036$).

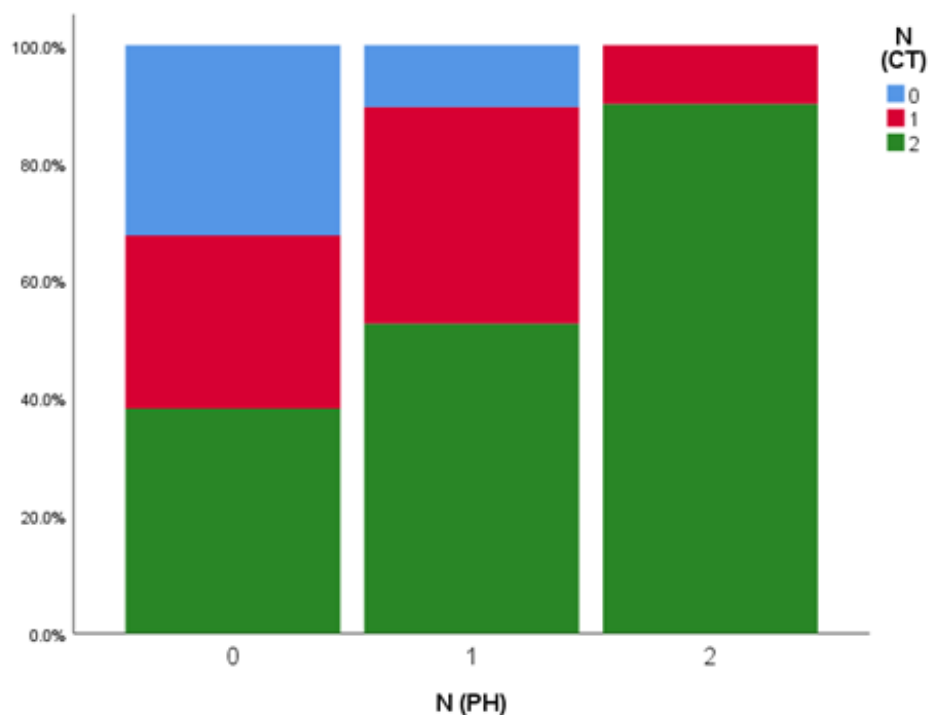
Distribucija pacijenata u odnosu na N stadijum (kategorizovani kao 0, 1 i 2) na osnovu CT nalaza i PH nalaza je prikazana u Tabeli 3.

		N (CT) veličina			Ukupno	
		0	1	2		
N (PH)	0	N	11	10	13	34
		%	32.4%	29.4%	38.2%	100.0%
	1	N	2	7	10	19
		%	10.5%	36.8%	52.6%	100.0%
	2	N	0	1	9	10
		%	0.0%	10.0%	90.0%	100.0%
Ukupno		N	13	18	32	63
		%	20.6%	28.6%	50.8%	100.0%

Tabela 3. Slaganje PH i CT nalaza po N gradusu bolesti kriterijum veličina

Slaganje je slabo, evidentno je da su stadijumi 0 i 1 sa poklapanjem nalaza oko jedne trećine, dok je stadijum 2 poklapanje veliko. Statističkom analizom je utvrđeno da je slaganje slabo ($Kappa=0,208$; $p=0,004$), ali je statistički značajno.

Distribucija pacijenata u odnosu na slaganje dve metode je prikazana i grafički (Grafikon 2).

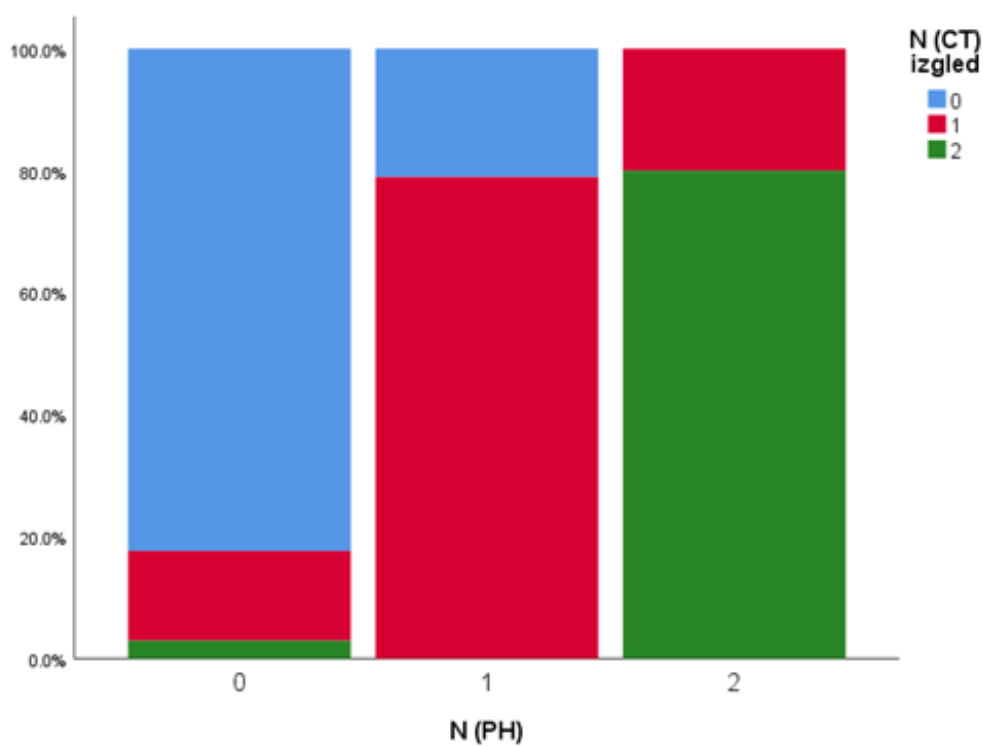


Grafikon 2. Slaganje PH i CT nalaza po N stadijumu bolesti kriterijum veličina

			N (CT) veličina, izgled i lokalizacija			Ukupno
			0	1	2	
N (PH)	0	N	28	5	1	34
		%	82.4%	14.7%	2.9%	100.0%
	1	N	4	15	0	19
		%	21.1%	78.9%	0.0%	100.0%
	2	N	0	2	8	10
		%	0.0%	20.0%	80.0%	100.0%
Ukupno		N	32	22	9	63
		%	50.8%	34.9%	14.3%	100.0%

Tabela 3. Slaganje PH i CT nalaza po N stadijumu bolesti uključujući morfoloke osobine LN

Ako se uključi i morfologija LN, za svaki stadijum, procenat slaganja je veći od 70%. Statističkom analizom je utvrđeno da je slaganje je visoko (Kappa=0,681; p<0,001) i statistički značajno.



Grafikon 3. Komparacija CT i patohistološkog N st kombinovano veličina i morfologija

Kada se N (CT) izgled rekodira u dve kategorije, pozitivan i negativan nodalni status, a isto uradi i sa PH nalazom, dobija se distribucija pacijenata prikazan u Tabeli 4.

		N (PH) nodalni status		Ukupno	
		-	+		
N (CT) izgled	-	N	28	4	32
		%	82.4%	13.8%	50.8%
	+	N	6	25	31
		%	17.6%	86.2%	49.2%
Ukupno		N	34	29	63
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 4. N (CT) izgled vs N (PH) izgled

Ukupno slaganje iznosi 84,1%. Dijagnostička tačnost metoda je sledeća: Sn=86% Sp=82% PPV=81% NPV=87%.

Na osnovu dobijenih rezultata, evidentno je da je slaganje visoko. Statističkom analizom, Kappa testom je utvrđeno da postoji statistički značajno slaganje dve metode (Kappa=0,682; p<0,001

DISKUSIJA

Rezultati ove studije potvrđuju da multidetektorska kompjuterizovana tomografija ima značajnu ulogu u preoperativnoj proceni lokalne proširenosti kolorektalnog karcinoma, naročito u identifikaciji uznapredovalih T stadijuma. U ispitivanoj populaciji najveća dijagnostička tačnost postignuta je kod T3 stadijuma, dok je preciznost bila niža kod ranijih stadijuma i T4 tumora, što je u skladu sa nalazima prethodnih studija.

Analiza grešaka u proceni T stadijuma pokazala je da je dominantni uzrok neslaganja između CT i patohistološkog nalaza understaging, prvenstveno usled neprepoznavanja početne ekstramuralne propagacije tumora i infiltracije visceralnog peritoneuma. U našoj studiji čak 50% bolesnika klasifikovanih kao cT2 imalo je pT3 stadijum, dok je 66,7% bolesnika sa cT3 stadijumom na CT pregledu imalo pT4 stadijum, najčešće zbog neprepoznate serozne infiltracije. Ovi nalazi ukazuju na ograničenu sposobnost CT-a da precizno prikaže fine anatomske granice zida creva, naročito u graničnim stadijumima bolesti.

Slični rezultati opisani su i u studiji Elibola i saradnika, koji su pokazali da je dijagnostička tačnost CT-a u proceni T stadijuma varijabilna, uz izraženu sklonost ka understaging-u, naročito kod T4 tumora. Sistematski pregled literature koji je obuhvatio više od 700 bolesnika dodatno potvrđuje da se pouzdanost CT-a značajno povećava sa porastom stadijuma bolesti, dok su rani stadijumi i dalje dijagnostički najproblematičniji.

Kada su T stadijumi grupisani u niže (T1–T2) i više (T3–T4) stadijume, u našoj studiji postignuta je veća dijagnostička tačnost i viši stepen slaganja između CT i patohistološkog nalaza. Ovakav pristup ima direktan klinički značaj, jer upravo ova podela ima veći terapijski značaj u odnosu na preciznu diferencijaciju pojedinačnih T stadijuma, s obzirom na to da utiče na odluku o primeni neoadjuvantne terapije i obimu hirurškog zahvata.

Procena nodalnog statusa predstavlja najveći izazov u CT stejdžingu kolorektalnog karcinoma. Iako su u našoj studiji dobijene visoke vrednosti ukupnog slaganja i dijagnostičke tačnosti prilikom binarne podele nodalnog statusa, diferencijacija pojedinačnih N stadijuma i dalje je nepouzdana. Razlog za to leži u činjenici da metastatski zahvaćeni limfni nodusi mogu biti normalne veličine, dok reaktivno izmenjeni nodusi mogu biti uvećani, što

značajno ograničava pouzdanost kriterijuma zasnovanih isključivo na dimenzijama.

Poseban problem predstavlja evaluacija malih limfnih nodusa, naročito onih manjih od 5 mm, kod kojih nije moguće pouzdano proceniti morfološke karakteristike kao što su homogenost i regularnost kontura. Ovakva zapažanja u skladu su sa nalazima Rollvéna i saradnika, koji nisu dokazali značajnu korelaciju između anatomske lokalizacije limfnih nodusa i njihove metastatske infiltracije.

Poređenjem sa drugim imidžing modalitetima, magnetna rezonanca pokazuje veću dijagnostičku pouzdanost u proceni nodalnog statusa, naročito kod karcinoma rektuma, dok PET/CT nije pokazao jasnu prednost u odnosu na CT u rutinskoj kliničkoj praksi. Ovi podaci dodatno naglašavaju potrebu za opreznom interpretacijom CT nalaza nodalnog statusa u kliničkom kontekstu.

Klinički značaj rezultata ove studije ogleda se u potvrdi da MDCT pouzdano identifikuje bolesnike sa lokalno uznapredovalim tumorima, kod kojih postoji potreba za agresivnijim terapijskim pristupom, dok procena nodalnog statusa zahteva multidisciplinarni pristup i korelaciju sa patohistološkim nalazom.

ZAKLJUČAK

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija ima značajnu ulogu u preoperativnom određivanju T stadijuma kolorektalnog karcinoma, naročito kod uznapredovalih stadijuma bolesti. Procena nodalnog statusa ostaje ograničena i zahteva opreznou interpretaciju u korelaciji sa drugim kliničkim i patohistološkim parametrima.

REFERENCE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/CAAC.21660. PMID: 33538338.
2. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4. DOI: 10.1245/S10434-010-0985-4. PMID: 20180029.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/CAAC.21388. PMID: 28094848.
4. Lee S, Surabhi VR, Kassam Z, Chang KJ, Kaur H. Imaging of colon and rectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 2023;47(2). DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2023.100970. PMID: 37330400.
5. Elibol FD, Obuz F, Sökmen S, Terzi C, Canda AE, Sağol Ö, et al. The role of multidetector CT in local staging and evaluation of retroperitoneal surgical margin involvement in colon cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2016;22(1):5–12. DOI: 10.5152/DIR.2015.15089. PMID: 26611110.

6. Rollvén E, Abraham-Nordling M, Holm T, Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. *Cancer Imaging*. 2017;17(1):1–8. DOI: 10.1186/S40644-016-0104-2. PMID: 28103922.
7. Zhou ZG, Chen CD, Li JH, et al. Accuracy of MRI for lymph node staging in colorectal cancer. *Eur Radiol*. 2014;24(4):920–927.
8. Hunter C, Blake H, Jeyadevan N, et al. Accuracy of CT in staging colorectal cancer. *Clin Radiol*. 2012;67(8):764–771.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2023.
10. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with CT and MRI. *Radiology*. 2004;232(3):773–783.
11. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging. *Radiology*. 1999;211(1):215–222.
12. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007;17(2):379–389.



GLYCOLIPID AND INFLAMMATORY STATUS ANALYSIS IN METFORMIN-TREATED TYPE 2 DIABETICS

Nataša Đorđević¹, Sonja Zafirović¹, Jelena Radovanović¹, Julijana Stanimirović¹, Nikola Ninković¹, Zoran Gluvić^{2,3}, Aleksandra Klisić⁴, Esma R. Isenović¹

1. Department of Radiobiology and Molecular Genetics, VINČA Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.
2. Department of Endocrinology and Diabetes, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
3. University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia
4. Primary Health Care Center, University of Montenegro- Faculty of Medicine, Podgorica, Montenegro

*Corresponding to: Zoran Gluvić, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia
Phone: +381691109019, Email: zoranglusic@yahoo.com*

ANALIZA GLIKOLIPIDNOG I INFLAMATORNOG STATUSA KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM TIP 2 NA TERAPIJI METFORMINOM

Nataša Đorđević¹, Sonja Zafirović¹, Jelena Radovanović¹, Julijana Stanimirović¹, Nikola Ninković¹, Zoran Gluvić^{2,3}, Aleksandra Klisić⁴, Esma R. Isenović¹

1. Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke VINČA - institut od nacionalnog značaja republike Srbije, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija.
2. Odeljenje za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija.
3. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija
4. Dom zdravlja u Podgorici, Univerzitet Crne Gore-Medicinski fakultet, 81000 Podgorica, Crna Gora.

*Autor za korespondenciju: Zoran Gluvić, Vukova 9, Beograd, Srbija
Telefon: +381691109019, Email: zoranglusic@yahoo.com*

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is linked to increased vascular morbidity and mortality. Well-controlled diabetes is indicated by effective glycemic and HbA1c regulation and low-grade inflammation management. This study evaluates glycolipid control and inflammatory status in T2DM patients on metformin.

Methods: A pilot study involved 11 participants divided into two groups: a T2DM group on metformin therapy and a control, non-diabetic group. Demographic, clinical, anthropometric, glycolipid (glycemia, HbA1c, TC, LDL-C, HDL-C, TG), and inflammatory parameters (CRP, FFA, PL, UA, FLI) were evaluated.

Results: Significant intergroup differences were found in glycemia, HbA1c, TC, LDL-C, UA, FLI, and WC. Glycemia influenced PL ($p<0.05$), UA ($p<0.01$), and FLI ($p<0.01$), while HbA1c affected UA ($p<0.05$) and FLI ($p<0.01$). LDL-C and HDL-C impacted UA ($p<0.05$, $p<0.01$). Age affected FLI ($p<0.05$), gender influenced PL ($p<0.01$), and BW, BH, WC, and BMI significantly impacted UA and FLI ($p<0.01$).

Conclusion: T2DM patients showed signs of low-grade systemic inflammation, emphasizing the need for comprehensive diabetes management and early cardiovascular risk detection. Intensified interventions are necessary for patients with inadequate glycemic control on metformin.

Keywords: *type 2 diabetes, metformin, systemic inflammation, glycemic regulation, lipid status*

SAŽETAK

Uvod: Dijabetes melitus tipa 2 (T2DM) povezan je sa povećanim vaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Dobro kontrolisan dijabetes je definisan efikasnom regulacijom glikemije i parametra glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) odražavajući nizak stepen inflamacije. U okviru ove studije je praćena kontrola glikolipidnog i inflamatornog statusa kod pacijenata sa T2DM na terapiji metforminom.

Metode: Pilot studija je obuhvatila 11 učesnika podeljenih u dve grupe: grupu sa T2DM na terapiji metforminom i kontrolnu grupu bez dijabetesa. Praćeni su demografski, klinički, antropometrijski, glikolipidni (glikemija, HbA1c, TC, LDL-C, HDL-C, TG) i inflamatorni parametri (CRP, FFA, PL, UA, FLI).

Rezultati: Značajne razlike između grupa primećene su u glikemiji, kao i u parametrima HbA1c, TC, LDL-C, UA, FLI i WC. Glikemija je uticala na nivoe PL ($p<0,05$), UA ($p<0,01$) i FLI ($p<0,01$), dok je HbA1c uticao na UA ($p<0,05$) i FLI ($p<0,01$). LDL-C i HDL-C su uticali na nivo UA ($p<0,05$, $p<0,01$). Starost pacijenta uticala je na nivo FLI ($p<0,05$), pol je uticao na PL ($p<0,01$), dok su telesna težina, telesna visina, obim struka i BMI značajno uticali na nivoe UA i FLI ($p<0,01$).

Zaključak: Pacijenti sa T2DM pokazuju znakove sistemske inflamacije niskog stepena, što ističe potrebu za sveobuhvatnim pristupom lečenju i prevenciji dijabetesa i kardiovaskularnog rizika. Glikemijski i lipidni disbalans značajno utiču na inflamatorne parametre, naglašavajući važnost pažljivog praćenja ovih biomarkera kod pacijenata na metforminu. Individualizovane terapijske strategije i intenzivnije intervencije mogu poboljšati kontrolu glikemije i smanjiti dugoročne komplikacije.

Ključne reči: *tip 2 dijabetesa, metformin, sistemska inflamacija, regulacija glikemije, lipidni status*

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) represents a significant global healthcare issue [1]. Projections suggest that this metabolic disorder will affect over 700 million people by 2045 [2]. Type 2 DM (T2DM) constitutes approximately 90% of all DM cases globally [3]. Defining characteristics of DM include inadequate insulin action or insufficient secretion. Inflammatory cytokines produced in response to hyperglycemia and dyslipidemia impair pancreatic β -cell function and reduce the activation of signaling molecules involved in the molecular mechanisms of insulin activity [4, 5]. The development of DM-associated vascular complications is related to the increased synthesis of acute phase reactants, such as fibrinogen, sialic acid, C-reactive protein (CRP), and serum amyloid A and P, which are stimulated by proinflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) [6-8].

The management of DM encompasses both non-pharmacological and pharmacological approaches [9]. Non-pharmacological interventions include enhancing dietary habits and promoting supervised physical activities and exercises. The pharmacological management comprises oral antihyperglycemic agents (OHAs) and insulin [10]. Based on their mechanism of action, OHAs are classified into two classes. The first class includes insulin secretagogues that enhance insulin secretion when pancreatic insulin stores are intact (e.g., sulphonylurea derivatives, meglitinides, etc.). The second class comprises insulin sensitizers that improve insulin sensitivity (e.g., biguanides, thiazolidinediones, glucagon-like peptides, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, etc.). Diabetes mellitus can be treated pharmacologically via monotherapy or combination therapy, involving various medications, including insulin. The use of insulin analogs, which demonstrate improved glycemic control and safety compared to human insulins, represents a modern approach to DM management. Enhancements in glucometabolic, lipid, and inflammatory markers, resulting in reduced cardiovascular morbidity and mortality, signify effective DM management [11-13].

Metformin (1,1-dimethyl biguanide hydrochloride) is the most often used medicine for treating T2DM and belongs to the biguanide class [14]. It is derived from the *Galega officinalis*, commonly known as French lilac [15]. The Food and Drug Administration approved metformin in 1994, and by 2005, it was the most prospective treatment for T2DM [15]. Therapeutic doses of metformin typically range from 1000 to 2500 mg per day, resulting in plasma concentrations between 0.5 and 2.0 $\mu\text{g/mL}$ [16]. Metformin primarily affects the liver, causing a reduction in glucose synthesis, improving insulin resistance, and increasing insulin sensitivity [17]. By influencing several signaling pathways, metformin promotes weight loss and cardiovascular homeostasis [18]. Since metformin optimizes gut microbiota and reduces insulin resistance in hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons, it accelerates metabolism and regulates appetite [17-19]. Metformin mitigates the risk of cardiovascular disease (CVD) in people with T2DM by enhancing lipid profiles, reducing visceral and total body fat, and lowering low-grade systemic inflammation. This is mainly attributable to its effects on both AMPK-dependent and AMPK-independent pathways, as well as the mitochondrial electron transport chain complex [20-26]. Rarely, metformin causes modest adverse effects, mostly in the gastrointestinal system [27].

This research assesses the concentrations of glycolipids and inflammatory markers in

individuals with T2DM receiving metformin therapy. Glycolipid and inflammatory marker levels will be assessed regularly in a cohort of T2DM patients treated with metformin, further reinforcing the safety and efficacy of this treatment.

SUBJECTS AND METHOD

STUDY POPULATION

This cross-sectional pilot study included eleven participants, seven females and four males, aged between 42 and 73 years. The study population comprised five healthy individuals and six patients diagnosed with T2DM receiving metformin during the period of one to five years. Smoking, menstruation, thyroid diseases, hypertension, and the use of fibrates, statins, and salicylates were exclusion criteria. All procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and have been approved by the appropriate institutional committee. Informed consent was obtained from all participants.

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

The patients' body weight (BW) and body height (BH) were measured using a medical scale (Metalija Subotica), while waist circumference (WC) (cm) was measured with a non-stretchable tape. The body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated and represents the ratio of BW (kg) to the square of BH (m^2).

CLINICAL MEASUREMENTS

After a five-minute rest, and immediately before the venipuncture, all subjects were measured for systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (mmHg) with the sphygmomanometer, HS 201C1 Palm Type Sphygmomanometer, Wenzhou Hongshun Industries, and Trade Co.

MEASUREMENT OF SERUM PARAMETERS OF GLYCOLIPID STATUS

Determination of glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA1c), lipids (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TGs), as well as gamma-glutamyl transferase (GGT) and uric acid (UA), was carried out using a biochemical analyzer Roche Cobas c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were calculated using the Friedewald formula: $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - 0.45 * \text{TG}$ (mmol/L) [28].

MEASUREMENT OF SERUM-FREE FATTY ACID (FFA) CONCENTRATIONS

Free fatty acid (FFA) concentration in the patient's plasma was determined using a modified Duncombe colorimetric method, as previously described in our laboratory [29]. In brief, FFAs were measured by adding 225 μL of reagent into 45 μL of the patient's plasma and briefly shaking. The resulting solution was mixed with 1125 μL of chloroform and vigorously shaken for 20 minutes and then centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm. After removing the upper blue-green protein layer, 45 μL of 0.2% diethyldithiocarbamate was

added to 450 μL of the remaining chloroform layer with extracted FFA. The samples were vigorously shaken and then incubated for 20 min at room temperature. A spectrophotometer SmartSpec™ 3000 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) was used to determine the absorbance at 436nm. The intensity of the compound's color was proportional to the concentration of FFA and expressed in mmol/L.

MEASUREMENT OF SERUM PHOSPHOLIPID (PL) CONCENTRATION

The concentration of phospholipids (PLs) in the serum of the patients was determined by the colorimetric method according to Stewart [30]. The procedure involved adding 600 μL of a 2:1 chloroform-methanol solution to 300 μL of the serum. The resulting solution was shaken for 20 seconds and then centrifuged at room temperature for 3 min at 7000 rpm. Before adding 500 μL of the reaction reagent 1, 400 μL of chloroform was added to the lower chloroform layer with extracted PL. This solution was shaken for 20 seconds and then centrifuged for 10 min at 1000 rpm. After the removal of the upper layer, the optical density of the sample and standard was measured using a SmartSpec™ 3000 spectrophotometer (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Phospholipid concentration was expressed in mg/mL.

CALCULATION OF FATTY LIVER INDEX (FLI)

Fatty liver index (FLI) was calculated using the following formula [31]:

$$\text{FLI} = \frac{e^{0.953 \times \log_e(\text{TG}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{WC} - 15.745}}{1 + e^{(0.953 \times \log_e(\text{TG}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{WC} - 15.745)}} * 100$$

To calculate the FLI, the following variables were used: BMI, WC, as well as GGT levels, and TG. Calculated values for FLI range from 0 to 100. Fatty liver index values <30 indicate a low risk of developing fatty liver, while values ≥ 60 indicate a significant presentation of fatty liver. Fatty liver index scores between 30 and 60 (grey zone) require careful monitoring [31].

STATISTICAL ANALYSIS

Methods of descriptive statistics included relative numbers, measures of central tendency (arithmetic means and median), and measures of variability (standard deviation, interval, and coefficient of variation). Analytical statistics included tests for assessing the significance of correlations and differences. Spearman's rank correlation test was used to determine the correlation's significance. To evaluate the significance of the difference, the t-test for independent samples was used in the case of parametric data, and the chi-square test in the case of categorical, i.e., the Mann-Whitney test in cases of interval data that do not follow the normal distribution. The level of statistical significance is 0.05. The data obtained were analyzed using the statistical package SPSS for Windows 22.0.

RESULTS

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTHROPOMETRIC, CLINICAL, AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND THOSE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The pilot study included 11 participants, with a mean age of 60 ± 9 years, categorized into two groups: patients with T2DM undergoing metformin treatment (T2DM group) and healthy controls (C group). Table 1 presents the anthropometric, clinical and inflammatory parameters. There was no significant difference between the groups in age, gender, BW, BH, and BMI. The mean WC values exhibited a significant difference between the groups ($t = +3.653$, $p < 0.01$). The systolic and diastolic arterial pressure values showed no significant differences among the groups. Furthermore, a statistically significant difference in the levels of glycemia and HbA1c was detected (tglycemia = $+9.750$; tHbA1c = $+3.646$, $p < 0.01$). Regarding blood lipids, the levels of TC and LDL-C were significantly different (t TC = -2.472 , $p < 0.05$; t LDL-C = -3.847 , $p < 0.01$) in contrast to the levels of TG and HDL-C, which did not significantly differ among the groups. The concentrations of UA and FLI as inflammatory markers exhibited significant differences between groups (TFA = $.000$, FLI = 3.000 , $p < 0.05$), unlike the values of other inflammatory markers (CRP, FFA, and PL). Statistical significance was assessed through t-tests, with p-values reflecting the likelihood of obtaining the results under the assumption that the null hypothesis is valid.

Variable	T2D group [n=6]	C group [n=5]	p
Age [X±SD [min-max]]	64±7 [56-73]	54±8 [42-63]	ns
Gender [, n [%]]	2 [33]	5 [100]	ns
BW [kg] [X±SD [min-max]]	95±8 [86-108]	72±6 [63-79]	ns
BH [m] [X±SD [min-max]]	1.72±0.1 [1.56-1.83]	1.64±0.1 [1.50-1.76]	ns
BMI [kg/m ²] [X±SD [min-max]]	33±6 [26-42]	27±3 [25-32]	ns
WC [cm] [X±SD [min-max]]	110±10 [100-126]	90±7 [82-101]	<0.01
SBP [mmHg] [X±SD [min-max]]	143±17 [120-165]	120±21 [99-146]	ns
DBP [mmHg] [X±SD [min-max]]	83±17 [65-108]	80±17 [60-99]	ns
Gly [mmol/L] [X±SD [min-max]]	8.5±0.5 [8.0-9.0]	5.6±0.5 [5.1-6.0]	<0.01
HbA1c [%] [X±SD [min-max]]	7.3±1.0 [6.0-9.0]	5.5±0.5 [5.0-6.0]	<0.01
TC [mmol/L] [X±SD [min-max]]	5.3±0.5 [5.0-6.0]	6.9±1.5 [4.9-9.0]	<0.05
TG [mmol/L] [Med [min-max]]	1.0 [1.0-5.0]	2.0 [1.2-2.0]	ns
LDL-C [mmol/L] [X±SD [min-max]]	3.0±0.0 [3.0]	4.7±1.1 [3.0-6.0]	<0.01
HDL-C [mmol/L] [Med [min-max]]	1.0 [1.0-2.0]	1.64 [1.1-2.0]	ns
CRP [mg/L] [Med [min-max]]	1.0 [0.0-7.0]	1.0 [0.8-2.0]	ns
FFA [mmol/L] [Med [min-max]]	0.72 [0.06-1.70]	1.06 [0.60-1.14]	ns
PL [mg/mL] [Med [min-max]]	6.54 [1.98-10.09]	3.13 [2.86-5.19]	ns
UA [μmol/L] [Med [min-max]]	334 [240-412]	198 [168-228]	<0.05
FLI [Med [min-max]]	66 [40-98]	32 [18-62]	<0.05

Table 1. Comparative analysis of anthropometric, clinical, and inflammatory parameters in healthy individuals and those with Type 2 Diabetes Mellitus

BH-body height; BMI-body mass index; BW-body weight; C-control, healthy participants; CRP-C-reactive protein; DBP-diastolic blood pressure; FFA-free fatty acid; FLI-fatty liver index; Glycemia; HbA1c-glycated hemoglobin; HDL-C-high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C-low-density lipoprotein cholesterol; ns - non-significant difference; PL-phospholipids; SBP-systolic blood pressure; T2DM-subjects with Type 2 Diabetes Mellitus; TC-total cholesterol; TG-triglycerides; UA-uric acid; WC-waist circumference; * p<0.05; ** p<0.01.

CORRELATION BETWEEN GLYCOLIPID, DEMOGRAPHIC, ANTHROPOMETRIC, CLINICAL, AND INFLAMMATORY PARAMETERS

Table 2 presents the Spearman's ρ coefficient values between observed glycolipid parameters (glycemia, HbA1c, TC, TG, LDL-C, and HDL-C) and inflammatory parameters (CRP, FFA, PL, UA, and FLI). The results demonstrate statistically significant correlations between glycemia levels and PL ($p < 0.05$), UA ($p < 0.01$), and FLI ($p < 0.01$). Additionally, HbA1c values correlate with UA ($p < 0.05$) and FLI ($p < 0.01$), while LDL-C and HDL-C values are associated with UA ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). The correlations indicate a possible interaction between glycolipid and inflammatory parameters in T2DM. Fig. 1a, Fig. 2-a, b, c, d, Fig. 3-a and 3-b display the logarithmic regression lines corresponding to statistically significant correlations. Also, Spearman's ρ coefficient values between observed demographic (gender and age), anthropometric (BW, BH, BMI, WC), clinical (SBP and DBP), and inflammatory parameters (CRP, FFA, PL, UA, FLI) are shown in Table 2.

Statistically significant correlations were identified between FLI scores and age ($p < 0.05$), as well as with BW ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$), and WC ($p < 0.01$). Correlations between BH and PL values ($p < 0.01$), UA and BW values ($p < 0.01$), and UA and WC values were statistically significant ($p < 0.01$) as illustrated in Fig. 1-b, Fig. 2-e, f, and Fig. 3-c, d, e, and f. It is important to acknowledge that the limited sample size and the unique characteristics of the participants may restrict the generalizability of these findings.

Variable	CRP	FFA	PL	UA	FLI
Gly	+0.038	-0.426	+0.613 *F1a	+0.794 **F2a	+0.823 **F3a
HbA1c	+0.324	-0.533	+0.446	+0.776 *F2b	+0.809 **F3b
TC	-0.146	-0.023	-0.345	-0.396	+0.028
TG	-0.007	-0.264	-0.108	+0.153	+0.273
LDL-C	-0.110	-0.075	-0.436	-0.764 *F2c	-0.109
HDL-C	-0.212	+0.265	-0.172	-0.873 **F2d	-0.521
Gender [man]	+0.544	+0.180	-0.777 **	+0.000	-0.270
Age	+0.147	-0.469	+0.482	+0.310	+0.683 *F3c
BW	-0.120	-0.142	+0.446	+0.766 *F2e	+0.767 **F3d
BH	-0.557	+0.034	+0.658 **F1b	+0.095	-0.224
BMI	+0.074	-0.241	+0.055	+0.643	+0.934 **F3e
WC	+0.032	-0.350	+0.447	+0.886 **F2f	+0.888 **F3f
SBP	+0.133	-0.182	+0.264	+0.524	+0.255
DBP	+0.106	-0.160	-0.068	+0.216	+0.016

Table 2. Correlation between glycolipid, demographic, anthropometric, clinical and inflammatory parameters

BH-body height; BMI-body mass index; BW-body weight; CRP-C-reactive protein; DBP-diastolic blood pressure; FFA-free fatty acid; FLI-fatty liver index; Glycemia; HbA1c-glycated hemoglobin; HDL-C-high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C-low-density lipoprotein cholesterol; PL-phospholipids; SBP-systolic blood pressure; TC-total cholesterol; TG-triglycerides; UA-uric acid; WC-waist circumference; Fig. 1-3 display results; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

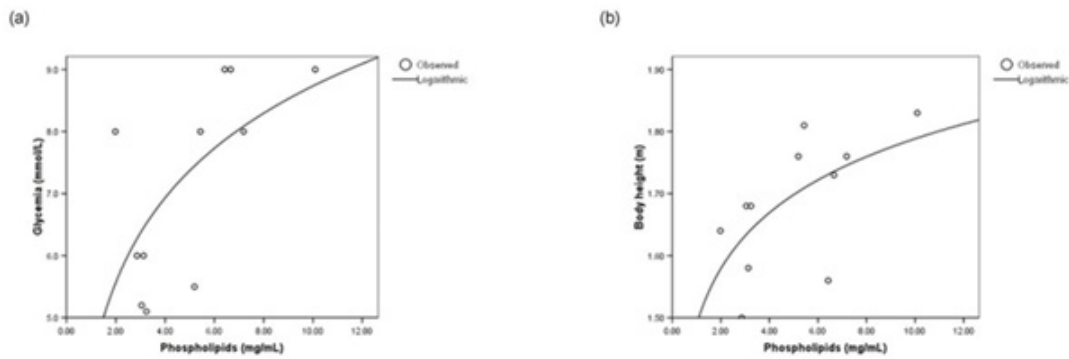


Fig 1. a-b. Logarithmic regression line illustrating: The relationship between glycemia and phospholipids (a). The association between body height and phospholipids (b)

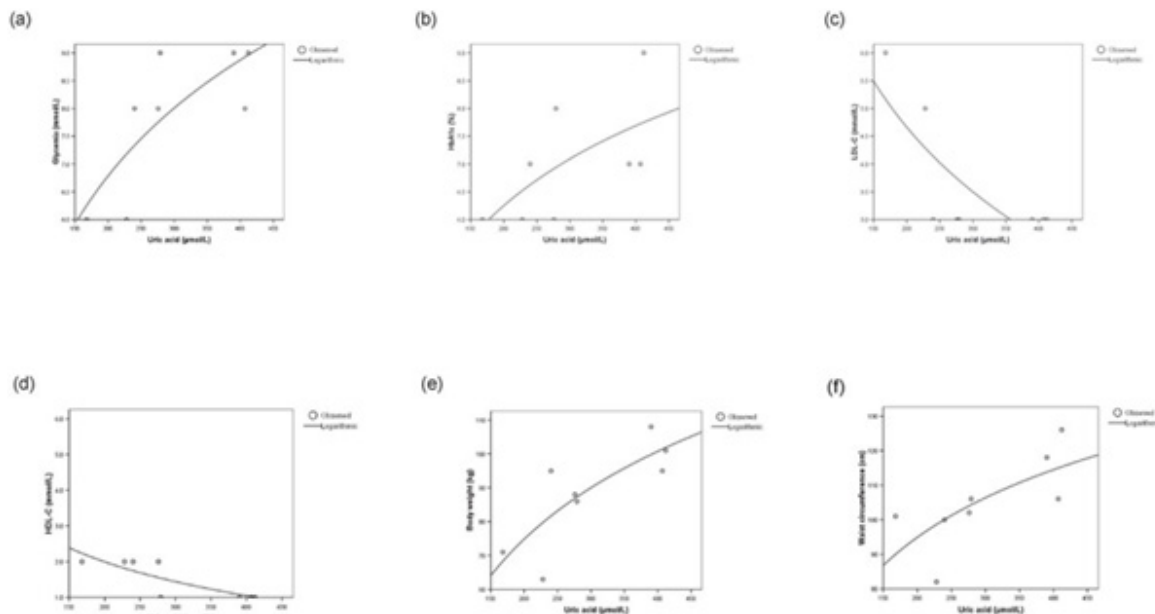


Fig 2. a-f. Logarithmic regression lines for: Glycemia vs. uric acid (a). HbA1c vs. uric acid (b). LDL-C vs. uric acid (c). HDL-C vs. uric acid (d). Body weight vs. uric acid (e). Waist circumference vs. uric acid (f)

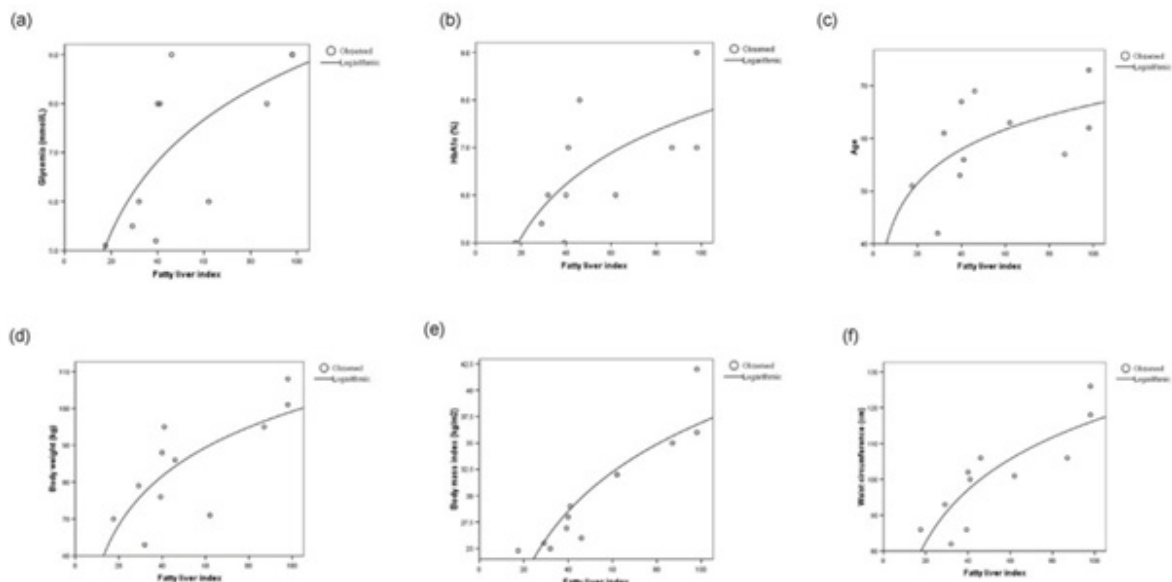


Fig 3. a-f. Logarithmic regression analysis of: Glycemia vs. fatty liver index (a). HbA1c vs. fatty liver index (b). Age vs. fatty liver index (c). Body weight vs. fatty liver index (d). Body mass index vs. fatty liver index (e). Waist circumference vs. fatty liver index (f)

DISCUSSION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic metabolic disorder that causes significant vascular complications, contributing to morbidity, disability, and mortality [32, 33]. Metformin is the preferred OHA for the initial treatment of T2DM [34]. This study examines the inflammatory and glycolipid status in T2DM patients receiving metformin treatment for one to five years, along with the influence of clinical, anthropometric, demographic, and glycolipid variables on inflammatory markers. Fasting glucose levels and insulin secretion are utilized for diagnostic purposes and treatment monitoring. Metformin reduces hepatic gluconeogenesis, improves insulin sensitivity, and promotes glucose uptake in the liver and skeletal muscle [17]. Additionally, metformin influences lipid metabolism following a single-dose administration in healthy individuals [35, 36]. Nonetheless, its impact on lipid metabolism in diabetes remains unclear. This pilot study indicates elevated glycemia and HbA1c levels in the T2DM cohort. Nonetheless, the reduced levels of TC and LDL-C were unexpectedly observed in the sera of diabetic patients in comparison to healthy subjects. A potential explanation for this phenomenon is the beneficial effect of metformin monotherapy on the specified lipid parameters, in contrast to inadequate management of T2DM [37]. The findings highlight the importance of both non-pharmacological strategies, such as dietary modifications, physical exercise, and dietary supplements with atheroprotective and hepatoprotective properties, and pharmacological interventions, including statins, fibrates, and salicylates for primary and secondary vascular protection [38-42]. Additionally, our study demonstrates that metformin decreases HbA1c and BW [43]. Multiple studies indicate that metformin alleviates cardiovascular problems [44-46]. Nevertheless, the findings of certain studies are inconsistent. Two meta-analyses have indicated that metformin does not possess a vasculoprotective effect [47, 48]; however, the SPREAD-DIMCAD study reported a 46% reduction in secondary cardiovascular events [43]. Inadequate adherence to both non-pharmacological and pharmacological interventions may have led to insufficient control of T2DM in certain participants in this trial. Additionally, the beneficial effects of metformin monotherapy in T2DM control are exhaustive, suggesting the need for intensification of both non-pharmacological and pharmacological therapy [49].

Recent research indicates a correlation between the systemic inflammatory response and insulin resistance in individuals with T2DM [50-52]. This pilot study also examined the inflammatory markers CRP, FFA, PL, UA, and FLI; only the levels of UA and FLI differed among the groups. Mitrovic et al. demonstrated that elevated FLI and UA levels serve as indicators of liver steatosis and increased atherogenic potential in patients with T2DM and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) [37]. Metformin monotherapy maintains inflammation, which limits vascular effects and the advancement of liver steatosis to fibrosis and steatohepatitis. A higher risk of cardiovascular morbidity and mortality has been attributed to hyperuricemia [53-56]. Hyperuricemia and CVD are associated with the pro-inflammatory and pro-oxidative properties of UA, elevated levels of CRP and IL-6, and the production of vascular adhesion molecules, contributing to endothelial dysfunction [57-60]. Numerous studies have demonstrated a correlation between hyperuricemia, T2DM, and metabolic syndrome (MetS) [61-65]. Despite conflicting evidence, hyperuricemia is

linked to MAFLD [66-70]. Men experience fatty liver more frequently than women of the same age, and men also have higher reference values of UA. Consequently, some studies have raised concerns regarding this association in female patients. This is probably linked to the uricosuric effects of estrogen [71, 72]. Given the invasive nature of liver biopsy, which is the gold standard for diagnosing MAFLD, clinicians employ biochemical markers and non-invasive assessments for liver steatosis and fibrosis. From a clinical perspective, it is the most reliable strategy for selecting liver biopsy candidates [73]. The combination of biochemical markers, non-invasive scores, and radiological imaging findings, such as hepatic magnetic resonance imaging or transitional elastography, enhances the sensitivity, specificity, and accuracy of identifying the most prevalent chronic liver disease [74]. In addition to abdominal ultrasonography and the grading of hepatic steatosis severity, straightforward, quick, and economical scores such as FLI or Fibrosis-4 (FIB-4) may be utilized [75].

The risk of fatty liver diminishes with FLI scores under 30%. Ultrasound diagnostics detects fatty liver when the FLI score exceeds 60%, demonstrating a sensitivity of 87.3% and a specificity of 80.3% [31]. Furthermore, FLI values above 60% suggest the necessity of using methods to detect liver fibrosis early. The FIB-4 score is one of the most utilized non-invasive assessments for liver fibrosis in clinical settings, although its accuracy is greater for identifying advanced stages of the condition [76, 77]. Furthermore, to evaluate the risk and mitigate potential outcomes of MAFLD, such as steatohepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, patients identified as having an increased risk of liver fibrosis are referred for liver biopsy and pathohistological assessment of liver steatosis [75]. Elevated FLI scores are significantly associated with increased systemic inflammation, the presence of T2DM, and increased risk of atherosclerosis [78]. In our investigation, the control group showed a reduced FLI, yet it stayed above 30, indicating systemic inflammation that presents as clinically undetectable endothelial damage, a precursor to atherosclerosis in healthy individuals. However, type 1 DM individuals exhibit earlier onset of atherosclerosis [79].

The study's findings indicate a correlation between FLI score and BW, BMI, and WC, suggesting an elevated risk of liver cirrhosis and fibrosis, as well as atherosclerotic changes associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Atherosclerotic outcomes, including atherosclerotic CVD, in individuals with T2DM are predicted by the FLI score [80]. The FLI score can be evaluated by a general practitioner, enabling accurate expert referral for severe liver and cardiovascular late effects of MAFLD [78-81]. Glycemic values exhibit a positive association with FLI scores, PL, and UA levels; HbA1c levels show a positive correlation with UA and FLI scores; and LDL-C and HDL-C levels demonstrate a negative correlation with UA levels. Poorly controlled diabetes leads to systemic inflammation and hastens the progression of atherosclerosis, contributing to CVD [82]. The study's findings indicate that male T2DM patients demonstrated elevated blood levels of PL. In the group of T2DM patients, no evidence supports the reciprocal effect of inflammatory markers. The study's limitations, including the small sample size, the brief duration of T2DM, and the possible advantages of metformin therapy, may account for these trends. PLs, present in all cell membranes, are essential for various biological activities [83]. Fatty acids in PL act as substrates for eicosanoid synthesis, while their degradation products serve as intracellular signaling molecules. PLs regulate membrane permeability and fluidity. The fat-

ty acid composition of PL reflects the type of dietary lipids and serves as a biochemical biomarker for monitoring fatty acid intake [84]. Oxidatively modified phospholipid products in atherosclerotic lesions demonstrate their significance [85]. The primary source of FFAs is adipose tissue TGs, which break down, releasing FFAs into the bloodstream and serve as an important energy substrate [86]. Elevated blood levels of FFAs, resulting from hypertrophied adipose tissue, are associated with insulin resistance, DM, MetS, liver steatosis, hypertension, myocardial dysfunction, and the progression of atherosclerosis [86]. Additionally, increased levels of FFAs independently predict CVD mortality [87]. Free fatty acids impede the antilipolytic effects of insulin, leading to insulin resistance. The mechanisms of FFA-induced insulin resistance involve the intracellular accumulation of triacylglycerol and diacylglycerol in insulin target cells, a reduction in tyrosine phosphorylation, specifically the decreased activation of insulin receptor substrate (IRS) 1/2, and a subsequent decline in IRS/phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. Furthermore, the activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase by protein kinase C results in elevated production of reactive oxygen species due to FFAs, causing oxidative damage to endothelial cells, hepatocytes, immune cells, and other cell types [86]. FFA activates nuclear factor kappa B in endothelial cells, leading to an increased production of inflammatory markers, including monocyte chemoattractant protein, TNF- α , IL-6, and interleukin 1 β , which play a role in the progression of atherosclerosis [88]. Additionally, FFAs enhance the production of vascular adhesion molecule-1 and intracellular adhesion molecule-1, which are critical markers in the development of atherosclerosis [89].

CONCLUSION

The increasing prevalence of T2DM and its related components of metabolic syndrome—obesity, dyslipidemia, and fatty liver disease—necessitates greater attention from healthcare professionals. This study, despite its limited sample size, supports the notion that both healthy individuals and T2DM patients on metformin exhibit low-grade systemic inflammation, highlighting the necessity for proactive and innovative disease management strategies. The findings highlight the necessity of implementing proactive preventive measures to address diabetes, obesity, and hypertension. The insufficiency of existing glycemic control in T2DM patients highlights the need for intensifying or adjusting therapeutic strategies according to established guidelines. The presence of low-grade systemic inflammation in the control group indicates a critical necessity for proactive preventive measures to address diabetes, obesity, and hypertension prior to the onset of irreversible complications. Early detection is fundamental to effective intervention. Addressing additional cardiovascular risk factors through non-invasive screening methods, including the FLI and liver fibrosis scores alongside ultrasound, is essential for refining risk assessment and identifying patients who may need more advanced diagnostic procedures, such as liver biopsy. Reducing systemic inflammation in patients with T2DM is essential. Targeted interventions can significantly enhance patient quality of life by mitigating atherosclerotic changes in major arteries, thereby reducing or delaying the onset of severe cardiovascular morbidity. An enhanced and proactive strategy for disease prevention and management is crucial for mitigating the long-term effects of T2DM.

FUNDING

This work is part of the collaboration between the Department of Radiobiology and Molecular Genetics, “VINČA” Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, Clinic for Internal Medicine, Department of Endocrinology and Diabetes, Zemun Clinical Hospital, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, and Primary Health Care Center, University of Montenegro- Faculty of Medicine, Podgorica, Montenegro. This work was funded by the Ministry of Science and Technological Development and Innovation of the Republic of Serbia (Contract No#451-03-33/2026-03/200017) under the Research Theme “Hormonal regulation of expression and activity of nitric oxide synthase and sodium-potassium pump in experimental models of insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disorders” (No.0802601 to ERI).

ETHICS STATEMENT

The work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The official Ethical Committee of Primary Health Care Center, Podgorica, Montenegro approved experimental protocols (No. 05/01-E.K.-4692/1).

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep.* 2024;7(3):e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Lushchak O, Zayachkivska A, Vaiserman A. Metallic Nanoantioxidants as Potential Therapeutics for Type 2 Diabetes: A Hypothetical Background and Translational Perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3407375. <https://doi.org/10.1155/2018/3407375>
4. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2449-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
5. Quinn L. Mechanisms in the development of type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs.* 2002;16(2):1-16. <https://doi.org/10.1097/00005082-200201000-00002>
6. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(1):30-

9. <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
7. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med.* 1998;105(4):331-45. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\[98\]00300-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343[98]00300-3)
 8. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999;111(3):241-8. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99220.x>
 9. Wang X, Kang J, Liu Q, Tong T, Quan H. Fighting Diabetes Mellitus: Pharmacological and Non-pharmacological Approaches. *Curr Pharm Des.* 2020;26(39):4992-5001. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200728144200>
 10. Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1118848. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>
 11. Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, et al. Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(23). <https://doi.org/10.3390/jcm11237094>
 12. Kim JY, Kim NH. Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(1):23-32. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1816>
 13. Bu Y, Peng M, Tang X, Xu X, Wu Y, Chen AF, et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2022;26(19):4886-903. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17519>
 14. Gonzalez-Lopez C, Wojeck BS. Role of metformin in the management of type 2 diabetes: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(6). <https://doi.org/10.20452/pamw.16511>
 15. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017;60(9):1566-76. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
 16. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103(6):491-7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00254-4)
 17. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine reviews.* 2021;42(1):77-96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
 18. Pillai AA, Melo L, Frishman WH, Aronow WS. The Effects of Metformin on Weight Loss, Cardiovascular Health, and Longevity. *Cardiol Rev.* 2024. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000832>
 19. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-8. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
 20. Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, Andersson AD, Faxius L, Hällsten K, et al. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients with type 2 diabetes: Results from a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:208-16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.015>
 21. Mohamed HA, Mohamed NA, Macasa SS, Basha HK, Adan AM, Crovella S,

et al. Metformin-loaded nanoparticles reduce hyperglycemia-associated oxidative stress and induce eNOS phosphorylation in vascular endothelial cells. *Sci Rep.* 2024;14(1):30870. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81427-6>

22. Padhy DS, Aggarwal P, Velayutham R, Banerjee S. Aerobic exercise and metformin attenuate the cognitive impairment in an experimental model of type 2 diabetes mellitus: focus on neuroinflammation and adult hippocampal neurogenesis. *Metab Brain Dis.* 2025;40(1):92. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01489-3>

23. Gillani SW, Ghayedi N, Roosta P, Seddigh P, Nasiri O. Effect of Metformin on Lipid Profiles of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13(1):76-82. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_370_20

24. Bailey CJ. Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 3:3-19. <https://doi.org/10.1111/dom.15663>

25. Kim JW, Kim SM, Park JS, Hwang SH, Choi J, Jung KA, et al. Metformin improves salivary gland inflammation and hypofunction in murine Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1904-0>

26. Lin H, Ao H, Guo G, Liu M. The Role and Mechanism of Metformin in Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res.* 2023;16:5545-64. <https://doi.org/10.2147/JIR.S436147>

27. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia.* 2017;60(9):1601-11. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4361-9>

28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry.* 1972;18(6):499-502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>

29. Duncombe WG. THE COLORIMETRIC MICRO-DETERMINATION OF NON-ESTERIFIED FATTY ACIDS IN PLASMA. *Clin Chim Acta.* 1964;9:122-5. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(64\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0009-8981(64)90004-x)

30. Stewart JCM. Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferrothiocyanate. *Analytical biochemistry.* 1980;104(1):10-4. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90269-9](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90269-9)

31. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>

32. Heintjes E, Houben E, Beekman-Hendriks W, Lighaam E, Cremers S, Penning-van Beest F, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med.* 2019;77(9):317-29.

33. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2013;36(12):3863-9. <https://doi.org/10.2337/dc12-2455>

34. Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes, obesity & metabolism.* 2009;11 Suppl 2:3-8. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.01031.x>

35. Dahabiyeh LA, Mujammami M, Arafat T, Benabdelkamel H, Alfadda AA,

Abdel Rahman AM. A metabolic pattern in healthy subjects given a single dose of metformin: a metabolomics approach. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:705932. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.705932>

36. Dahabiyeh LA, Mujammami M, AlMalki RH, Arafat T, Benabdelkamel H, Al-fadda AA, et al. Lipids alterations associated with metformin in healthy subjects: an investigation using mass spectrometry shotgun approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11478. <https://doi.org/10.3390/ijms231911478>

37. Mitrovic B, Gluvic Z, Macut D, Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Effects of Metformin-Single Therapy on the Level of Inflammatory Markers in Serum of Non-Obese T2DM Patients with NAFLD. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(1):117-24. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210225110140>

38. Mutie PM, Pomares-Millan H, Atabaki-Pasdar N, Jordan N, Adams R, Daly NL, et al. An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nat Commun*. 2020;11(1):4592. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18386-9>

39. Schallmoser S, Zueger T, Kraus M, Saar-Tsechansky M, Stettler C, Feuerriegel S. Machine Learning for Predicting Micro- and Macrovascular Complications in Individuals With Prediabetes or Diabetes: Retrospective Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2023;25:e42181. <https://doi.org/10.2196/42181>

40. Yu ES, Hong K, Chun BC. Incidence and risk factors of vascular complications in people with impaired fasting glucose: a national cohort study in Korea. *Scientific reports*. 2020;10(1):19504. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76661-7>

41. Barkas F, Bathrellou E, Nomikos T, Panagiotakos D, Liberopoulos E, Kontogianni MD. Plant Sterols and Plant Stanols in Cholesterol Management and Cardiovascular Prevention. *Nutrients*. 2023;15(13). <https://doi.org/10.3390/nu15132845>

42. Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2023;189:106679. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106679>

43. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304-11. <https://doi.org/10.2337/dc12-0719>

44. Ala M, Ala M. Metformin for Cardiovascular Protection, Inflammatory Bowel Disease, Osteoporosis, Periodontitis, Polycystic Ovarian Syndrome, Neurodegeneration, Cancer, Inflammation and Senescence: What Is Next? *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021;4(6):1747-70. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00167>

45. Ding Y, Zhou Y, Ling P, Feng X, Luo S, Zheng X, et al. Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021;11(19):9376-96. <https://doi.org/10.7150/thno.64706>

46. Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022;130:155160. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155160>

47. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a me-

ta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001204. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001204>

48. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2011;13(3):221-8. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x>

49. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-s57. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>

50. Llop D, Rehues P, Paredes S, Guardiola M, Girona J, Rosales R, et al. Triglyceride-independent associations between circulating levels of apolipoprotein C-III and biomarkers of inflammation. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02553z>

51. Fajkić A, Lepara O, Jahić R, Ejubović M, Kurtović A, Džidić-Krivić A, et al. The role of resistin and adiponectin ratios with uric acid in assessing metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05200-z>

52. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>

53. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(7):510-8. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.04755.x>

54. Millionis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA, Seferiadis K, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *J Intern Med.* 2005;258(5):435-41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01565.x>

55. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1546-51. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546>

56. Timsans J, Kauppi JE, Kerola AM, Lehto TM, Kautiainen H, Kauppi MJ. Hyperuricaemia: prevalence and association with mortality in an elderly Finnish population. *BMJ Open.* 2023;13(5):e072110. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072110>

57. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>

58. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism.* 2006;55(10):1293-301. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.05.013>

59. Bo S, Gambino R, Durazzo M, Ghione F, Musso G, Gentile L, et al. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(6):499-504. <https://doi.org/10.1007/BF03346397>

60. Ghazizadeh H, Rezaei M, Avan A, Fazilati M, Pasdar A, Tavallaie S, et al. Association between serum cell adhesion molecules with hs-CRP, uric acid and VEGF genetic polymorphisms in subjects with metabolic syndrome. *Mol Biol Rep.* 2020;47(2):867-75.

<https://doi.org/10.1007/s11033-019-05081-2>

61. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69(8):928-33. <https://doi.org/10.1253/circj.69.928>

62. Tu YC, Liu YH, Chen SC, Su HM. Metabolic Syndrome and Its Components Are Associated with New-Onset Hyperuricemia in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study. *Nutrients*. 2023;15(5). <https://doi.org/10.3390/nu15051083>

63. Fayazi HS, Mortazavi Khatibani SS, Motamed B, Yaseri M. Evaluation of levels of uric acid and lipid profile in hospitalized patients with diabetes. *BMC Res Notes*. 2023;16(1):154. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06429-5>

64. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010;123(10):957-61. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.027>

65. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>

66. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):175-80. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.037>

67. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.013>

68. Liu Z, Wang Q, Huang H, Wang X, Xu C. Association between serum uric acid levels and long-term mortality of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a nationwide cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):27. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-00997-z>

69. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011578>

70. Wei F, Li J, Chen C, Zhang K, Cao L, Wang X, et al. Higher Serum Uric Acid Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:179. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00179>

71. Lee K, Sung JA, Kim JS, Park TJ. The roles of obesity and gender on the relationship between metabolic risk factors and non-alcoholic fatty liver disease in Koreans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(2):150-5. <https://doi.org/10.1002/dmrr.924>

72. Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2230-3. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2467>

73. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4835-45. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S64877>

74. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
75. Gluovic Z, Tomasevic R, Bojovic K, Obradovic M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary clinical practice approach—the institutional adaptation to existing Clinical Practice Guidelines. *Emergency and Critical Care Medicine.* 2022;2(1):12-22. <https://doi.org/10.1097/EC9.0000000000000016>
76. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014;9(4):e94059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094059>
77. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;42(3):641-9. <https://doi.org/10.1002/hep.20842>
78. Mitrovic B, Gluovic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Arch Med Sci.* 2023;19(4):884-94. <https://doi.org/10.5114/aoms/150639>
79. Resanović I, Gluvić Z, Zarić B, Sudar-Milovanović E, Vučić V, Arsić A, et al. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Fatty Acid Composition and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 in Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients: A Pilot Study. *Can J Diabetes.* 2020;44(1):22-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.04.018>
80. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009;49(5):1537-44. <https://doi.org/10.1002/hep.22845>
81. Mitrovic B, Gluovic Z, Klisic A, Obradovic M, Macut D, Tomasevic R, et al. A non-invasive method for estimating the severity of liver steatosis and the risk of fibrosis in non-obese type 2 diabetes patients with NAFLD. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(4):480-7. <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.480>
82. Resanović I, Zarić B, Radovanović J, Sudar-Milovanović E, Gluvić Z, Jevremović D, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy and Vascular Complications in Diabetes Mellitus. *Angiology.* 2020;71(10):876-85. <https://doi.org/10.1177/0003319720936925>
83. Sakuragi T, Nagata S. Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(8):576–96. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00604-z>
84. Nikkari T, Luukkainen P, Pietinen P, Puska P. Fatty acid composition of serum lipid fractions in relation to gender and quality of dietary fat. *Ann Med.* 1995;27(4):491-8. <https://doi.org/10.3109/07853899709002458>
85. Lee S, Birukov KG, Romanoski CE, Springstead JR, Lusic AJ, Berliner JA. Role of phospholipid oxidation products in atherosclerosis. *Circ Res.* 2012;111(6):778-99. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256859>
86. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5>
87. Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, et al. Free

fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2542-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0195>

88. Viridis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(2):83-5. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>

89. Pilz S, März W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(4):429-34. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.118>



PROLONGED INTUBATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT: CHALLENGES, COMPLICATIONS, AND OPTIMAL TIMING OF TRACHEOSTOMY

Tanja Abazović¹, Marija Nikolić², Nemanja Trifunović², Ana Dević³

1. Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
2. Department of General Surgery, Clinic for Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
3. Hospital for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Correspondence to: Marija Nikolić, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia
Email: marija.nikolic80@gmail.com

PROLONGIRANA INTUBACIJA U JEDINICI INTENZIVNE NEGE: IZAZOVI, KOMPLIKACIJE I OPTIMALNO VREME TRAHEOTOMIJE

Tanja Abazović¹, Marija Nikolić², Nemanja Trifunović², Ana Dević³

1. Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, VMA, Beograd, Srbija
2. Služba opšte hirurgije, Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
3. Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Kliničko bolnički centar, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Marija Nikolić, Vukova 9, Beograd, Srbija
Email: marija.nikolic80@gmail.com

ABSTRACT

Prolonged endotracheal intubation in intensive care units (ICUs) is a frequent and clinically challenging aspect of managing critically ill patients. While intubation is essential for airway protection and adequate ventilation, its extended use is associated with a substantial risk of complications, including laryngeal and tracheal injury, ventilator-associated pneumonia, increased sedation requirements, prolonged mechanical ventilation, longer ICU stays, and higher mortality. In this setting, tracheotomy represents an important therapeutic alternative for patients anticipated to require long-term respiratory support.

This paper aims to examine the challenges of prolonged intubation, outline its most common complications, and explore the issue of optimal timing for tracheotomy. Particular attention is given to the comparison between early and late tracheotomy and their impact on key clinical outcomes, such as duration of mechanical ventilation, infection rates, patient comfort, sedation needs, and overall length of hospitalization. Evidence from the literature indicates that timely consideration of tracheotomy, combined with an individualized approach based on the patient's clinical status and prognosis of the underlying condition, may reduce complication rates, facilitate ventilator weaning, and improve overall outcomes.

Furthermore, decision-making regarding tracheotomy is influenced by several factors, including the primary diagnosis, neurological status, expected duration of ventilatory support, and the risk of extubation failure. Modern clinical practice emphasizes the use of structured weaning protocols and close multidisciplinary collaboration among intensivists, anesthesiolo-

gists, otorhinolaryngologists, and nursing staff. This coordinated approach supports early identification of appropriate candidates for tracheotomy, reduces variability in clinical practice, and enhances patient safety.

In conclusion, determining the timing of tracheotomy requires careful assessment of risks and benefits within a multidisciplinary framework. Although no universally optimal time point exists, early recognition of patients likely to need prolonged mechanical ventilation and timely intervention may provide significant clinical benefits in contemporary intensive care medicine.

Keywords: *intubation, tracheotomy, dysphagia, obesity, intensive care unit, mechanical ventilation*

SAŽETAK

Prolongirana intubacija u jedinicama intenzivne nege (JIN) predstavlja čest i klinički kompleksan problem povezan sa lečenjem kritično obolelih pacijenata. Iako je endotrahealna intubacija ključna za obezbeđivanje disajnog puta i adekvatne ventilacije, njeno produženo trajanje nosi značajan rizik od brojnih komplikacija, uključujući oštećenje larinksa i traheje, ventilator-asociranu pneumoniju, povećanu potrebu za sedacijom, produženu mehaničku ventilaciju i dužinu boravka u JIN, kao i povećan mortalitet. U tom kontekstu, traheotomija se nameće kao važna terapijska alternativa kod pacijenata kod kojih se očekuje produžena potreba za respiratornom podrškom.

Cilj rada je analiza izazova povezanih sa prolongiranom intubacijom, pregled najčešćih komplikacija, kao i razmatranje optimalnog vremena izvođenja traheotomije. Poseban fokus stavljen je na poređenje rane i kasne traheotomije u odnosu na kliničke ishode, uključujući trajanje mehaničke ventilacije, učestalost infekcija, komfor pacijenta, potrebu za sedacijom i ukupnu dužinu hospitalizacije. Rezultati dostupnih istraživanja ukazuju da pravovremeno razmatranje traheotomije, uz individualizovan pristup zasnovan na kliničkom stanju pacijenta i prognozi osnovne bolesti, može doprineti smanjenju komplikacija, lakšem odvikavanju od respiratora i poboljšanju ukupnog ishoda lečenja.

Dodatno, značajnu ulogu u donošenju odluke o traheotomiji imaju faktori kao što su osnovna dijagnoza, neurološki status pacijenta, očekivana dužina ventilatorne podrške, kao i rizik od neuspešnog ekstubiranja. Savremeni pristupi naglašavaju važnost protokola za procenu spremnosti za odvikavanje od respiratora i multidisciplinarnu saradnju lekara intenzivista, anesteziologa, otorinolaringologa i medicinskih sestara. Ovakav organizovani pristup omogućava pravovremeno prepoznavanje kandidata za traheotomiju, smanjenje varijabilnosti u kliničkoj praksi i optimizaciju bezbednosti pacijenata.

Zaključuje se da odluka o vremenu izvođenja traheotomije zahteva multidisciplinarni pristup i pažljivu procenu koristi i rizika. Ne postoji univerzalno optimalan trenutak, ali rana identifikacija pacijenata sa verovatnom prolongiranom ventilacijom i pravovremena intervencija mogu biti od velikog kliničkog značaja u savremenoj intenzivnoj medicini.

Ključne reči: *intubacija, traheotomija, disfagija, gojaznost, jedinica intenzivne nege, mehanička ventilacija*

INTRODUCTION

Prolonged intubation represents a key challenge in the management of critically ill patients requiring mechanical ventilation. Although orotracheal intubation is the gold standard for short-term ventilatory support, prolonged presence of an endotracheal tube can lead to numerous complications, both local and systemic, which significantly affect the course of treatment and patient outcomes, including extended stay in the intensive care unit and increased mortality [1-5].

One of the central dilemmas in daily clinical practice is determining the optimal moment to transition from prolonged intubation to tracheotomy. Early tracheotomy may facilitate airway maintenance, reduce the need for sedation, and potentially shorten ICU stay, but it carries the risk of surgical complications, including bleeding, infection, pneumothorax, and technical difficulties in patients with specific anatomical features or comorbidities [6,7]. Conversely, delaying tracheotomy may increase the risk of permanent laryngeal injury, post-extubation dysphagia, and other complications of prolonged intubation, thereby potentially compromising patient outcomes [1,5,8].

The question of optimal tracheotomy timing is further complicated by the heterogeneity of ICU patients, differences in underlying pathology, presence of comorbidities, and technical challenges such as obesity, edema, or anatomical anomalies [9-11].

The aim of this paper is to review current evidence regarding complications of prolonged intubation, the incidence of post-extubation dysphagia, and the impact of factors such as obesity on tracheotomy timing, as well as to provide an overview of current guidelines and clinical recommendations for optimal management of these complex patients. This review also seeks to highlight gaps in existing studies and identify directions for future research that could contribute to practice standardization and improved patient outcomes.

METHODOLOGY

This paper represents a narrative literature review aimed at synthesizing the latest evidence on prolonged intubation, its complications, and optimal timing of tracheotomy in critically ill patients. The literature search included the PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Library databases up to October 2025, using keywords such as “prolonged intubation,” “tracheostomy timing,” “post-extubation dysphagia,” “obesity,” “ICU,” and “mechanical ventilation”. Original research studies, systematic reviews, and meta-analyses involving adult patients on mechanical ventilation in ICUs were included.

Studies analyzing intubation duration longer than seven days, the incidence of complications such as post-extubation dysphagia or laryngeal lesions, and the impact of comorbidities on tracheotomy timing were included, while pediatric populations, studies with fewer than ten patients, or those lacking relevant clinical outcomes were excluded. The selection process involved initial screening of titles and abstracts, followed by full-text review of relevant studies. Data extracted from each study included demographics, duration of intubation, criteria for tracheotomy, incidence of post-extubation dysphagia, impact of comorbidities, mortality, and complications. The quality of each study was assessed according to study design, sample size, standardization of definitions, and risk of bias.

DISCUSSION

Prolonged intubation is a common and complex challenge in intensive care units, as approximately 10–15% of patients on mechanical ventilation require intubation longer than seven days [2]. The definition of “prolonged intubation” varies among authors, but in clinical practice, an interval of 7 to 14 days is most commonly used [3]. Long-term intubation is associated with numerous complications that may significantly affect patient outcomes. Local complications include tracheal and laryngeal lesions, mucosal ulcerations, and the development of stenosis, while systemic complications include respiratory insufficiency, post-extubation dysphagia, infections, multiorgan dysfunction, as well as psychological stress and cognitive difficulties that may accompany critical illness [1-5,10,12]. These complications often require a multidisciplinary approach and timely intervention to reduce the risk of prolonged ICU stay and improve overall clinical outcomes. In addition to physical complications, long-term intubation may lead to reduced mobility, depression, and increased anxiety, directly affecting recovery and overall quality of life.

Among these complications, post-extubation dysphagia (PED) represents a particularly important and often underestimated problem. According to the most recent systematic analysis by Yu et al. [5], PED occurs in approximately 36% of patients following orotracheal intubation, and its incidence significantly increases with intubation duration and patient age. PED not only increases the risk of aspiration pneumonia and malnutrition but may also prolong ICU stay and increase the likelihood of hospital readmission. Consequently, timely recognition and management of dysphagia represent key aspects of comprehensive clinical care, as they directly influence patient outcomes, reduce complications, and contribute to the economic efficiency of treatment. Integrating dysphagia assessment into routine ICU protocols, together with a multidisciplinary approach involving speech therapists, nutritionists, and intensive care physicians, can significantly improve quality of care and contribute to faster recovery in patients with prolonged intubation.

The timing of tracheotomy remains one of the central dilemmas in managing patients with prolonged intubation, as it requires balancing the potential benefits of the procedure with associated risks. Determining the optimal moment involves assessment of the patient’s respiratory status, presence of comorbidities, expected duration of ventilatory support, and the potential risk of complications resulting from prolonged intubation. Early tracheotomy may offer several potential advantages, including reduced sedation requirements, better tolerance of mechanical ventilation, earlier mobilization, easier airway clearance, and lower risk of laryngeal and tracheal injuries associated with prolonged translaryngeal intubation. However, early tracheotomy also has disadvantages, such as procedural risks (bleeding, infection at the incision site, damage to surrounding structures) and the possibility of performing the procedure in patients whose respiratory status might still improve without tracheotomy.

On the other hand, late tracheotomy may allow natural recovery and avoidance of an invasive procedure but is associated with the risks of complications of prolonged intubation, such as post-extubation dysphagia, respiratory insufficiency, multiorgan dysfunction, and longer ICU stay.

A prospective cohort study by Tekin and Bulut [6] showed that early tracheotomy can

significantly shorten ICU stay, while mortality and the number of sedation-free days do not show statistically significant differences compared to late tracheotomy. Similar conclusions were confirmed by the meta-analyses of Adly et al. [7] and Andriolo et al. [8], which emphasize that early tracheotomy contributes to better ventilation tolerance, reduced total sedative dose, and increased patient comfort, which may indirectly lead to faster recovery and reduction of complications related to prolonged intubation.

Comorbidities, particularly obesity, further complicate decisions regarding tracheotomy timing. A study by Yousef et al. [9] showed that morbidly obese patients often require a longer period of intubation before tracheotomy, although complication rates and mortality do not show a significant increase. These findings highlight the need for a personalized approach, in which the decision on tracheotomy should consider the underlying disease, respiratory status, nutritional condition, presence of comorbidities, and technical factors [1,5,6,9,13]. Integrating these parameters into clinical assessment enables optimization of outcomes, reduction of complications, and better planning of ventilatory support duration, thereby improving overall safety and quality of care in patients with prolonged intubation.

The use of standardized protocols for identifying patients in whom prolonged intubation is likely or unavoidable could reduce variability in clinical practice. Such protocols should integrate routine dysphagia monitoring, systematic risk assessment in obese patients, and individualized analysis of respiratory parameters. In this way, decisions regarding tracheotomy can be based on objective criteria and evidence from the literature, reducing reliance on subjective judgment and potential differences among teams [6,9,14–22].

Further prospective and multicenter studies with clearly defined criteria for early and late tracheotomy are necessary to establish consensus and optimize patient outcomes. Particular focus should be placed on developing algorithms and guidelines that include assessment of swallowing function, individualization of ventilation plans, evaluation of comorbidities, and psychological monitoring of patients. Based on current evidence, tracheotomy should be considered in patients who remain on mechanical ventilation for more than 7–10 days, especially if risk factors for prolonged intubation are present, such as advanced age, obesity, chronic lung disease, or impaired respiratory status. Routine swallowing assessment and early involvement of a speech therapist or dysphagia team can reduce the risk of aspiration pneumonia and malnutrition, while individualized tracheotomy decisions should consider ventilator parameters, sedation needs, and expected recovery trajectory. Such an integrated and standardized approach may help reduce complications, shorten ICU stay, and improve overall treatment outcomes, thereby enhancing safety and quality of care for patients with prolonged intubation.

CONCLUSION

Prolonged intubation remains a significant challenge in the management of critically ill patients, with the potential for numerous complications, including post-extubation dysphagia affecting more than one-third of patients. Early tracheotomy may shorten ICU stay and facilitate ventilatory support management, including adjustment of ventilator parame-

ters, but does not guarantee reduced mortality. Obesity may delay the decision to perform tracheotomy without negatively affecting short-term outcomes. Optimal tracheotomy timing should be determined through a multidisciplinary approach, with individualized assessment of clinical condition and comorbidities.

REFERENCES

1. Kelly E, Hirschwald J, Clemens J, Regan J. Persistent features of laryngeal injury following endotracheal intubation: a systematic review. *Dysphagia*. 2023;38(5):1333–1341. doi:10.1007/s00455-023-10559-0.
2. Esteban A, et al. Mechanical ventilation in intensive care units: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355.
3. Freeman BD, et al. Tracheostomy timing and outcomes in the critically ill. *Chest*. 2005;128(5):2893-2909.
4. Skoretz SA, et al. Dysphagia and its association with prolonged intubation. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1890-1897.
5. Yu W, et al. Incidence of post-extubation dysphagia among critical care patients undergoing orotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2024;29:444.
6. Tekin P, Bulut A. Tracheostomy timing in unselected critically ill patients with prolonged intubation: a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2024;13(10):2729.
7. Adly A, et al. Timing of tracheostomy: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):962-970.
8. Andriolo BN, et al. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD007271.
9. Yousef A, et al. Impact of obesity on timing of tracheotomy: a multi-institutional retrospective study. *Laryngoscope*. 2024;134(11):4674-4681.
10. Sibley SR, et al. Airway injury from the presence of endotracheal tubes and the association with subglottic secretion drainage: a prospective observational study. *Can J Anaesth*. 2022;69(12):1507-14. doi:10.1007/s12630-022-02333-x.
11. Rieth A, et al. Contemporary management strategies of blunt tracheobronchial injuries. *Injury*. 2020;51(10):2189-94. doi:10.1016/j.injury.2020.07.026.
12. Amadi N, et al. Timing of tracheostomy in mechanically ventilated COVID-19 patients. *World J Crit Care Med*. 2021;10(6):345-54. doi:10.5492/wjccm.v10.i6.345.
13. Crane J, et al. Tracheal resection for post-intubation/post-tracheostomy tracheal stenosis. *Thorac Surg Clin*. 2025;35(1):61-72. doi:10.1016/j.thorsurg.2024.09.001.
14. Samiei Nasr D, et al. Beneficial outcomes of early tracheostomy in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Tanaffos*. 2020;19(4):350-5.
15. Osorio B, et al. Aspiration after critical illness: role of endotracheal tube, tracheostomy, and swallowing disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024;45(6):669-77. doi:10.1055/a-2445-9054.
16. Ishizaki M, et al. Tracheostomy decannulation rates in Japan: a retrospective cohort study using a claims database. *Sci Rep*. 2022;12(1):19801. doi:10.1038/s41598-022-24174-w.

17. Carnero Echegaray J, et al. Clinical-demographic characteristics of tracheostomized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2024;81(3):477-90. doi:10.31053/1853.0605.v81.n3.43477.
18. Trudzinski FC, et al. A multidimensional approach to the management of patients in prolonged weaning from mechanical ventilation: the concept of treatable traits – a narrative review. *Respiration*. 2025;104(4):240-54. doi:10.1159/000541965.
19. Zimmerman FS, et al. The effect of delay following the clinical decision to perform tracheostomy in the critical care setting. *Respir Care*. 2024;69(4):463-9. doi:10.4187/respcare.10916.
20. Cohen ER, et al. Clinical predictors of postintubation bilateral vocal fold immobility. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022;26(4):e524-32. doi:10.1055/s-0041-1741435.
21. Ghiani A, et al. Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):24. doi:10.1186/s12890-022-01821-6.
22. Fiacchini G, et al. Incidence and types of laryngotracheal sequelae after prolonged intubation in critically ill patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(4):2109-16. doi:10.1007/s00405-022-07467-8.



MASNA BOLEST JETRE – SAVREMENI TRENDovi U RANOM OTKRIVANJU I LEČENJU

Bojan Mitrović^{1,3}, Ratko Tomašević^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}

1. Služba gastroenterologije sa hepatologijom, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
2. Služba endokrinologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
3. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Bojan Mitrović, Vukova 9, Beograd, Srbija
Email: mitrovicbojan84@gmail.com*

FATTY LIVER DISEASE – MODERN TRENDS IN EARLY DETECTION AND TREATMENT

Bojan Mitrović^{1,3}, Ratko Tomašević^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}

1. Department of gastroenterology with hepatology, Clinic for internal medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
2. Department of endocrinology Služba endokrinologije, Clinic for internal medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
3. University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

*Corresponding to: Bojan Mitrović, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia
Email: mitrovicbojan84@gmail.com*

SAŽETAK

Uvod. Masna bolest jetre udružena sa poremećajem metabolizma (engl. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) predstavlja najčešću hroničnu bolest jetre sa značajnim kardiovaskularnim i hepatičnim morbiditetom i mortalitetom. Prepoznavanje značaja metaboličkog koncepta doprinelo je izmeni nomenklature ove bolesti, ali i trasiranju inovativne terapije ove hepatične manifestacije metaboličkog sindroma.

Cilj rada. Prikaz savremenih trendova u dijagnostici i terapiji MASLD.

Metode. U metodologiji pretraživanja baze PubMed za period od 2018-2025 godine, korišćene su sledeće ključnih reči: „NAFLD/MASLD“, „NAFLD/MASLD biomarkeri“, „NAFLD/MASLD dijagnostički skorovi“, „NAFLD/MASLD inovativna terapija“. U obzir su uzeti originalni radovi, revije i klinički vodiči na engleskom, srpskom i familijarnim jezicima Balkana. Poseban interes u pretraživanju je stavljen na FIB-4 algoritam, nove neinvazivne skorove (SAFE, LiverRisk, MAFS) i biomarkere (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3).

Rezultati. MASLD je povezana sa povećanim rizikom od fibroze i ciroze jetre, hepatocelularnog karcinoma (HCC) i kardiovaskularnih bolesti. Novi biomarkeri omogućavaju ranu i precizniju dijagnozu i praćenje terapijskog odgovora, dok inovativne terapije – PPAR agonisti, GLP-1 receptorski agonisti i Resmetirom mapiraju personalizovano lečenje MASLD.

Zaključak. MASLD je hronična sistemska bolest koja zahteva multidisciplinarni pristup. Pravovremenom dijagnostikom i personalizovanim pristupom u lečenju stvaraju se povoljniji uslovi za smanjenje kardiovaskularnog i hepatičnog morbiditeta i mortaliteta.

Ključne reči. MASLD, dijagnostički skorovi, biomarkeri, inovativna terapija

ABSTRACT

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease nowadays which has contributed to significant cardiovascular and hepatic morbidity and mortality. Recognizing the metabolic concept resulted in an evolution in disease nomenclature, as well as the development of innovative treatments for MASLD, the hepatic manifestation of metabolic syndrome.

Objective. To present contemporary trends in the management of MASLD.

Methods. For the search methodology, we used the PubMed database. We employed the following keywords to search for original articles, reviews, and clinical guidelines from 2018. to 2025. year, such as „NAFLD/MASLD“, „NAFLD/MASLD biomarkers“, „NAFLD/MASLD diagnostic scores“, „NAFLD/MASLD innovative therapy“. We used original articles and reviews written in English, Serbian and Balkan-familiar languages. Special attention was given to the FIB-4 algorithm, newly developed non-invasive scores (SAFE, LiverRisk, MAFS), and biomarkers (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3).

Results. MASLD has been associated to an increased risk of liver fibrosis and cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), and cardiovascular diseases. Emerging biomarkers enable early and accurate diagnosis and monitoring of treatment response, while innovative treatments including PPAR agonists, GLP-1 receptor agonists, and Resmetirom are mapping the personalized MASLD treatment.

Conclusion. MASLD is a chronic systemic disease requiring a multidisciplinary approach. Proper diagnosis and personalized innovative therapy create the favorable conditions for reducing cardiovascular and hepatic morbidity and mortality.

Keywords. MASLD, biomarkers, diagnostic scores, innovative therapy

UVOD

Masna bolest jetre udružena sa poremećajem metabolizma (engl. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) predstavlja najčešću hroničnu nezaraznu bolest jetre. Prihvatanje značaja metaboličke komponente u MASLD uslovalo je promenu nomenklature bolesti i implementaciju sveobuhvatnijeg koncepta, koji obuhvata steatozu, fibrozu i cirozu jetre, hepatocelularni karcinom (HCC) i povezanost sa metaboličkim sindromom, tzv. MASLD spektar [1,2]. Uvođenje nove nomenklature ima za cilj da naglasi metaboličku osnovu bolesti, da olakša dijagnostički pristup i da podstakne razvoj personalizovanih inovativnih terapijskih strategija.

Prevalenca MASLD iznosi približno 30% u opštoj populaciji [2,3]. Uprkos pandemi-

jskoj prevalenci, veliki broj bolesnika ostaje nedijagnostikovan [3]. Prevalenca MASLD-a je naročito visoka u rizičnim populacijama, te kod obolelih od tipa 2 dijabetesa (T2DM) i gojaznih bez T2DM iznosi 55–70%, odnosno 55–80%. Ovi podaci upravo potvrđuju metabolički potencijal MASLD i činjenicu da je rizik od njenog nastanka znatno veći u prisustvu metaboličkog sindroma i visceralne gojaznosti [3,4]. Klinički značaj MASLD prevazilazi hepatološke okvire. Ona se posmatra kao hepatična manifestacija metaboličkog sindroma, bidirekciono je povezana sa T2DM, insulinskom rezistencijom, gojaznošću i dislipidemijom. Pored toga, MASLD je povezana sa povećanim kardiovaskularnim rizikom, koji predstavlja vodeći uzrok mortaliteta kod ovih bolesnika [2–4]. Masovnost oboljevanja i prisustvo pomenutih metaboličkih i aterosklerotskih komplikacija ukazuju na značaj multidisciplinarnog pristupa zasnovanog na savremenim kliničkim vodičima [4].

Cilj ovog revijalnog rada je prikaz aktuelnih trendova u ranom otkrivanju i lečenju MASLD-a, sa fokusom na nove neinvazivne dijagnostičke skorove, laboratorijske biomarkere, kao i terapijske inovacije.

DEFINICIJA MASLD: SAVREMENI GENERALIZOVAN METABOLIČKI KONCEPT

Termin MASLD je uveden 2023. godine, kako bi se preciznije opisao spektar bolesti jetre povezanih sa metaboličkom disfunkcijom. Ova nomenklatura obuhvata ranije korišćene pojmove ne-alkoholne masne bolesti jetre (engl. Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), metabolički asociranu masnu bolest jetre (engl. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD), kao i metabolički asociran steatohepatitis (engl. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), fibrozu i cirozu jetre i HCC. Razumevanje metaboličkog koncepta doprinelo je ideji o definisanju MASLD kao kontinuuma bolesti sa zajedničkom metaboličkom osnovom [1–3]. Evolucija nomenklature od NAFLD ka MASLD ima praktične implikacije: ona pomera fokus sa „obustavljanja alkoholnih pića“ ka prepoznavanju metaboličke disfunkcije, kao centralnog patogenetskog mehanizma. Time se olakšava dijagnostički pristup i omogućava preciznija stratifikacija rizika, što je ključno za ranu detekciju MASLD i njenu personalizovanu terapiju [1–4].

Klinički, MASLD je povezana i sa ostalim organ-specifičnim manifestacijama metaboličkog sindroma: policističnim ovarijalnim sindromom (PCOS), opstruktivnom sleep-apneom, kao i pojedinim malignim bolestima. Ova systemska povezanost naglašava da MASLD nije izolovana bolest jetre, već deo sveobuhvatnijeg metaboličkog poremećaja [2–4].

EPIDEMIOLOGIJA MASLD-A: PANDEMIJSKE RAZMERE

Metabolički disfunkcionalna masna bolest jetre je najčešća hronična nezarazna hepatična bolest [5–7]. Globalno posmatrano, visoka prevalenca MASLD ukazuje da više od milijardu ljudi boluje od MASLD-a, dok je broj bolesnika sa MASH-om preko 400 miliona. Uprkos poražavajućim brojkama, veliki broj ispitanika ostaje nedijagnostikovan [6–8]. Prevalenca MASLD značajno varira u zavisnosti od posmatrane populacije (Tabela 1). Globalne epidemiološke studije ukazuju i na regionalne razlike: prevalenca MASLD u nekim azijskim i

latinoameričkim zemljama prelazi 40%, dok u Evropi i Severnoj Americi iznosi 25–35%. Ove razlike odražavaju uticaj životnog stila, genetskih faktora, kao i socioekonomskih faktora na nastanak i razvoj bolesti [5–7].

Populacija	Prevalenca MASLD (%)	Napomena
Oboleli sa T2DM	55-70%	Visok rizik za fibrozu i cirozu jetre
Gojazni pacijenti	55-80%	Rizik raste sa visceralnom gojaznošću i prisustvom metaboličkog sindroma
Opšta populacija	25-30%	Regionalne razlike; u nekim zemljama prevalenca >40%

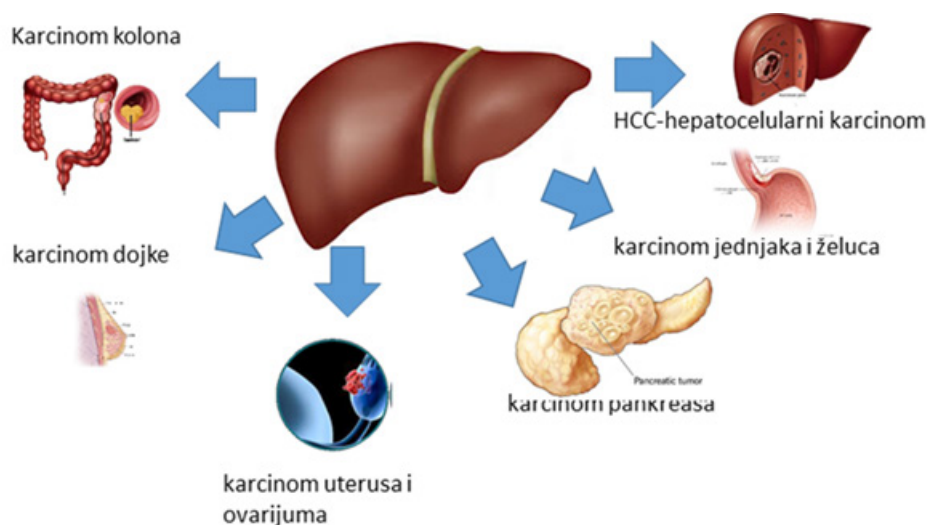
T2DM- tip 2 diabetes melitus

Tabela 1: Prevalenca MASLD u različitim populacijama

MASLD: SISTEMSKI KONCEPT

Kao komponenta metaboličkog sindroma, MASLD se danas posmatra kao stanje sistemske hronične inflamacije niskog intenziteta [9,10]. Pored toga, MASLD se više ne posmatra kao izolovana hepatična bolest, već sistemski poremećaj sa metaboličkim, kardiovaskularnim i onkološkim implikacijama. Najvažniji klinički aspekt sistemske povezanosti jeste kardiovaskularni rizik. Kod obolelih od MASLD, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti, prevazilazeći po uticaju i komplikacije same hronične bolesti jetre [7,10].

Pored rizika od kardiovaskularnih i hroničnih hepatičnih komplikacija, MASLD je povezana i sa povećanim rizikom od maligniteta digestivnog i van-digestivnog sistema. Rizik za pojavu HCC je osam puta veći u poređenju sa ispitanicima bez MASLD i u značajnom broju slučajeva nastaje i bez postojeće ciroze jetre. Povećana je i učestalost kolorektalnog karcinoma i adenoma, sa rizikom većim za 60% i 40%, dok se kod karcinoma želuca, jednjaka i pankreasa beleži porast rizika za 80–90% i prediktuje lošiju prognozu obolelih. Dokazana je značajna povezanost sa MASLD za pojavu van-digestivnih tumora– karcinoma dojke, endometrijuma, pluća, bubrega i štitaste žlezde [11,12] (Slika 1).



Slika 1. Povezanost MASLD sa digestivnim i van-digestivnim malignitetima

MASLD: DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

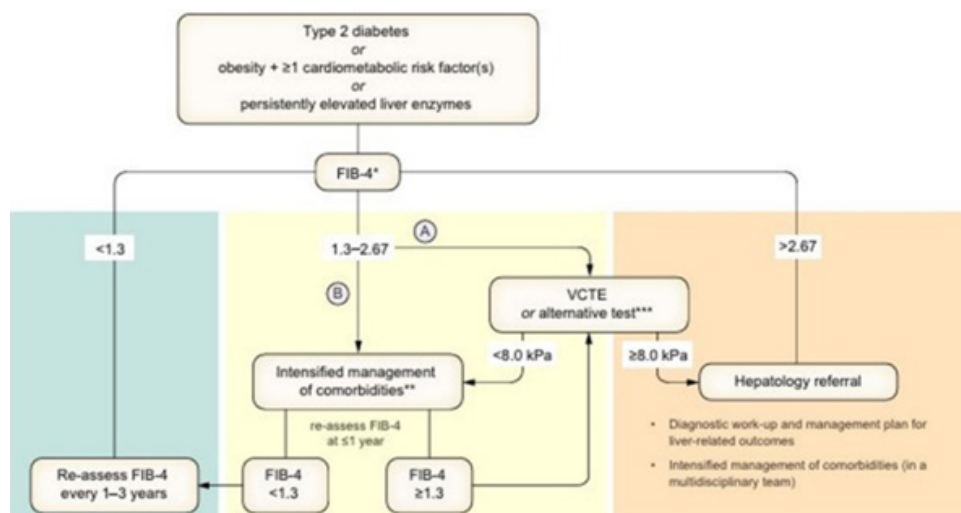
Za postavljanje dijagnoze MASLD neophodno je isključiti sekundarne uzroke steatoze, uključujući: značajnu konzumaciju alkohola, druge hronične bolesti jetre (virusne, nasledne i autoimunske bolesti), upotrebu steatogenih lekova (npr. amiodarona, kortikosteroida, pojedinih antimikrobnih i citotoksičnih agenasa) [4].

KLASIČNI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Prvi dijagnostički algoritmi za NAFLD/MASLD datiraju iz 2016. godine, a zasnivali su se na ultrazvuku jetre kao inicijalnom skriningu, uz anamnezu i isključivanje sekundarnih uzroka steatoze. Procena fibroze se tradicionalno oslanjala na neinvazivne skorove, među kojima je FIB-4 bio najčešće korišćen u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Kod bolesnika sa umerenim ili visokim rizikom, dodatno se primenjuje ELF (engl. Enhanced Liver Fibrosis) test ili tranzitorna elastografija (engl. Vibration-Controlled Transient Elastography, VCTE), a u nejasnim slučajevima i biopsija jetre kao invazivni zlatni standard [13].

SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Najnoviji dijagnostički algoritam za MASLD, predstavljen 2024. godine, zasniva se na kombinaciji FIB-4 skora i VCTE, čime se postiže znatno preciznija stratifikacija rizika u poređenju sa ranijim vodičima iz 2016. godine. Ovaj dvofazni model danas predstavlja standard u proceni rizika od napredne fibroze kod bolesnika sa MASLD, a njegov potencijal se ogleda u jednostavnoj primeni FIB-4 skora uz jasno definisane cut-off vrednosti koji usmeravaju dalju evaluaciju i upućivanje (Slika 2). Ovakav algoritam omogućava postepeni, jasno strukturisan pristup koji je lako primenljiv u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U poređenju sa vodičem iz 2016. godine, model iz 2024. godine pokazuje poboljšanu dijagnostičku tačnost, uz smanjenje broja lažno pozitivnih rezultata, čime se postiže efikasnija i kvalitetnija selekcija bolesnika za hepatološki pregled [13–15].



Slika 2. Dijagnostički algoritam za MASLD (15)

KLASIČNI I INOVATIVNI DIJAGNOSTIČKI SKOROVI I BIOMARKERI

Studije su pokazale da serijsko praćenje FIB-4 ima značajnu prognostičku vrednost. Povećanje vrednosti FIB-4 skora tokom praćenja značajno povećava rizik od fibroze, ciroze i insuficijencije jetre, HCC i hepatičnog mortaliteta. Iako dostupan i lak za korišćenje i tumačenje, FIB-4 ipak nije dovoljan za skrining opšte populacije, pa je neophodno razvijati preciznije alate [16]. Poslednjih godina razvijeni su novi dijagnostički skorovi sa ciljem preciznije stratifikacije fibroze (Tabela 2) [17].

Pored neinvazivnih skorova, savremeni pristup u dijagnostici MASLD se sve više oslanja na biomarkere (Tabela 3). Ovi biomarkeri omogućavaju ranu dijagnozu, diferencijaciju steatoze od MASH-a i praćenje terapijskog odgovora, čime dopunjuju klasične neinvazivne skorove (18,19).

Naziv skora	Komponente	Izorna populacija	Stadijum fibroze
SAFE	Godine, ITM, DM, Tr, AST, ALT, AST/ALT odnos	NASH CRN kohorta	F2
MAFLD fibrosis	Godine, ITM, INR, Tr, ALT, GGT, AST/ALT odnos	MAFLD biopsijska kohorta	F2
LiverRisk	Godine, pol, 10 krvnih markera	VCTE u opštoj populaciji	F2, F3
LiverPro	Godine + 3–9 krvnih markera	SCT u biopsijskoj kohorti	F2, F3
MAFS	OS, ITM, AST, ALT, Tr	NHANES 2017–2020	F3, F4

SAFE- engl. Steatosis-Associated Fibrosis Estimator; ITM- indeks telesne mase; DM- dijabetes melitus; Tr- trombociti; INR- engl. International Normalized Ratio; AST- Aspartat aminotransferaza; ALT- Alanin aminotransferaza; GGT- gama glutamil transpeptidaza; VCTE- engl. Vibration-Controlled Transient Elastography; SCT- engl. Simulated Comparator Trials; MAFS- engl. Metabolic-dysfunction Associated Fibrosis Score; NHANES- engl. National Health and Nutrition Examination Survey

Tabela 2. Noviji neinvazivni skorovi stratifikacije fibroze kod obolelih sa MASLD

Kategorija	Biomarker	Klinička primena	Metode detekcije
Oksidativni stres	MDA	Marker lipidne peroksidacije, korelira sa stadijumom bolesti, potencijal za ranu dijagnozu i praćenje terapijskog odgovora	ELISA, spektrofotometrija
Oštećenje DNK	8-OHdG	Marker oksidativnog oštećenja DNK; povezan sa inflamacijom i progresijom fibroze	ELISA (serum/urin), LC-MS/MS, imunohistohemija
Apoptoza	CK-18 (M30 fragmenti)	Diferencijacija MASH i steatoze, praćenje aktivnosti bolesti, izbegavanje nepotrebne biopsije	ELISA testovi za M30 fragment
Fibrigenaza	PRO-C3	Marker aktivne fibrogeneze, uključen u ADAPT skor, koristan u kliničkim ispitivanjima antifibrotičnih terapijskih agenasa	ELISA, validirani serumski testovi

MDA- Malondialdehid; 8-OHdG- 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin; CK-18- citokeratin 18; PRO-C3- Propeptid tipa III kolagena; LC-MS/MS- engl. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry; ADAPT skor- engl. Age, DiAbetes, PRO-C3, plaTelet count score

Tabela 3. Inovativni biomarkeri u dijagnostici MASLD

SAVREMENI KONCEPTI U LEČENJU MASLD

Terapijski pristup MASLD se poslednjih godina značajno menja, prelazeći sa isključivo nefarmakoloških mera na razvoj ciljane farmakoterapije. Osnovu i dalje čini modifikacija životnog stila – redukcija telesne mase, fizička aktivnost i dijetetske mere, koje dokazano smanjuju steatozu i poboljšavaju metaboličke parametre. Međutim, sve veći broj kliničkih studija pokazuje da farmakološki agensi mogu imati ključnu ulogu u prevenciji progresije ka fibrozi i cirozi [20].

Jedna od prvih grupa lekova u tretmanu MASLD, PPAR (engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) agonisti (pioglitazon, lanifibranor) pokazali su efikasnost u redukciji patohistoloških promena u jetri. Pioglitazon poboljšava insulinsku senzitivnost i redukuje steatozu, ali je njegova primena delom ograničena zbog neželjenih efekata (povećanje telesne mase, edemi). Lanifibranor, pan-PPAR agonist, pokazuje obećavajuće rezultate u smanjenju inflamacije i fibroze u pretkliničkim studijama (20).

Agonisti glukagon-like receptora (engl. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP1-RAs) (liraglutid, semaglutid) doneli su revoluciju u terapiji gojaznosti i T2DM, a njihovi efekti na MASLD su evidentni. Pored značajne redukcije telesne mase, ovi lekovi smanjuju intrahepatičnu akumulaciju masti i poboljšavaju patohistološku sliku MASLD u studijama na animalnim i humanim modelima. Intenzivniji učinci se očekuju od dualnih i tripl inkretinskih agonista poput tirzepatida i retatrutida, koji kombinuju GLP-1 sa GIP-om (engl. Gastric Inhibitory Polypeptide) i/ili GCGR-om (engl. Glucagon Receptor), čime se postiže efikasnija metabolička kontrola i ostvaruje potencijalno direktno delovanje na hepatocite [20,21].

Posebno mesto zauzima Resmetirom (Rezdiffra®) – prvi agonist za tiroidne receptore β (THR β) i ujedno prvi lek zvanično odobren od FDA (engl. Food and Drug Agency) za lečenje MASLD u SAD aprila meseca 2024. godine. Resmetirom selektivno aktivira THR β u hepatocitima, čime smanjuje intrahepatičnu akumulaciju masti, lipotoksičnost i inflamaciju, uz istovremenu redukciju fibroze. Kliničke studije pokazale su da Resmetirom dovodi do smanjenja sadržaja masti u jetri (>30%), poboljšanja lipidnog profila (\downarrow ApoB, \downarrow Lp(a)), kao i normalizacije hepatograma (\downarrow AST, ALT, GGT). Terapijski efekat se dodatno ogleda u korekciji FT3/rT3 (engl. Free Triiodothyronin/reverse Triiodothyronine) odnosa, što ukazuje na smanjenje intrahepatične inflamacije i fibrogeneze. Mogući neželjeni efekti su blagi gastrontestinalni (nauzeja i dijareja), dok je lek kontraindikovano kod obolelih sa dekompenzovanom cirozom jetre [22]. Resmetirom predstavlja prekretnicu u terapiji MASLD – od nefarmakoloških mera i eksperimentalnih agenasa, promovisan je lek sa dokazanim histološkim benefitom. Njegovo uvođenje otvara novu eru personalizovane terapije, gde će kombinacija biomarkera, neinvazivnih skorova i ciljane farmakoterapije omogućiti preciznu stratifikaciju i optimalno lečenje bolesnika [22].

ZAKLJUČAK

Razvoj novih neinvazivnih skorova (SAFE, LiverRisk, MAFS) i biomarkera (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3) omogućava precizniju diferencijaciju steatoze od MASH-a, procenu aktivne fibrogeneze i praćenje terapijskog odgovora. Time se kliničarima obezbeđuje

alat za personalizovano donošenje odluka, uz smanjenje potrebe za invazivnim metodama poput biopsije jetre. Ovi dijagnostički alati predstavljaju most između epidemiološke realnosti i individualizovanog lečenja. Poslednjih godina smo svedoci značajnog pomaka na terapijskom planu: od nefarmakoloških mera ka ciljanoj farmakoterapiji. PPAR agonisti i GLP-1 RAs su otvorili put ka metaboličkom pristupu, dok je odobrenje Resmetiroma (Rezdiffra®) 2024. godine označilo započinjanje nove ere u lečenju MASLD-a. Kao prvi THRβ agonist sa dokazanim patohistološkim benefitom, Resmetirom potvrđuje da MASLD više nije “tiha epidemija” bez terapijskog rešenja, već bolest za koju se razvijaju personalizovane strategije zasnovane na biomarkerima i preciznoj stratifikaciji rizika. MASLD je, dakle, više od bolesti jetre – ona je sistemski poremećaj koji zahteva multidisciplinarni pristup. Kombinacija novih dijagnostičkih skorova, biomarkera i inovativnih terapija predstavlja temelj personalizovanom tretmanu ove bolesti.

REFERENCE

1. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). New MASLD Nomenclature [Internet]. URL: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>.
2. Ramírez-Mejía MM, Méndez-Sánchez N. What Is in a Name: from NAFLD to MAFLD and MASLD—Unraveling the Complexities and Implications. *Curr Hepatol Rep.* 2023;22(4):221–7. DOI: 10.1007/S11901-023-00620-9.
3. Portincasa P, Baffy G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Evolution of the final terminology. *Eur J Intern Med.* 2024;124:35–9. DOI: 10.1016/J.EJIM.2024.04.013. PMID: 38653634.
4. Gluvic Z, Tomasevic R, Bojovic K, Obradovic M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary clinical practice approach—the institutional adaptation to existing Clinical Practice Guidelines. *Emergency and Critical Care Medicine.* 2022;2(1):12–22. DOI: 10.1097/EC9.000000000000016.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:81–4. DOI: 10.1111/LIV.13299. PMID: 28052624.
6. Jennings A. Global prevalence of NAFLD and related metabolic risk factors. *J Hepatol.* 2016;64(1):138–47.
7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/NRGASTRO.2017.109. PMID: 28930295.
8. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–95. DOI: 10.1002/HEP.20466. PMID: 15565570.
9. Rinella ME. Examining the Nomenclature Change From NAFLD and NASH to MASLD and MASH. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023;19(11):697. PMID: 38405223.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/HEP.29367. PMID: 28714183.

11. Zhou BG, Jiang X, She Q, Ding YB. Association of MASLD with the risk of extrahepatic cancers: A systematic review and meta-analysis of 18 cohort studies. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(11). DOI: 10.1111/ECI.14276. PMID: 38943276.
12. Mantovani A, Lonardo A, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic gastrointestinal cancers. *Metabolism.* 2024;160. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156014. PMID: 39182602.
13. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID: 27062661.
14. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. PMID: 38851997.
15. Yip TCF, Lee HW, Lin H, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Prognostic performance of the two-step clinical care pathway in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol.* 2025;83(2):304–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.014. PMID: 39863175.
16. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.007. PMID: 32621944.
17. Sripongpan P, Kim WR, Mannalithara A, Charu V, Vidovszky A, Asch S, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology.* 2023;77(1):256–67. DOI: 10.1002/HEP.32545. PMID: 35477908.
18. De A, Chalasani N, Duseja A. Biomarkers in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2026;55(1). DOI: 10.1016/J.GTC.2025.09.003. PMID: 41581949.
19. Nielsen MJ, Dolman GE, Harris R, Frederiksen P, Chalmers J, Grove JJ, et al. PRO-C3 is a predictor of clinical outcomes in distinct cohorts of patients with advanced liver disease. *JHEP Reports.* 2023;5(6):100743. DOI: 10.1016/J.JHEPR.2023.100743. PMID: 37284140.
20. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliens I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392(21):2089–99. DOI: 10.1056/NEJMOA2413258. PMID: 40305708.
21. Lonardo A, Weiskirchen R. Tirzepatide in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis: a novel star on the horizon? *Exploration of Drug Science.* 2025;3. DOI: 10.37349/EDS.2025.1008128.
22. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. DOI: 10.1056/NEJMOA2309000. PMID: 38324483.



TRANEKSAMIČNA KISELINA U POLITRAUMI: ZNAČAJ RANE PRIMENE I UTICAJ NA KLINIČKE ISHODE – PREGLED SAVREMENIH DOKAZA

Dimitrije Surla¹, Marija Nikolić¹, Nemanja Trifunović¹, Jovana Trifunović²

1. Sluzba opšte hirurgije, Klinika za hirurgiju, KBC Zemun, Beograd, Srbija
2. Dnevna bolnica digestivne onkologije, Klinika za gastroenterologiju, UKCS

Autor za korespondenciju: Marija Nikolić, Vukova 9, Beograd, Srbija email: marija.nikolic80@gmail.com, tel: +381644139268

TRANEXAMIC ACID IN POLYTRAUMA: IMPORTANCE OF EARLY ADMINISTRATION AND IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES – A REVIEW OF CONTEMPORARY EVIDENCE

Dimitrije Surla¹, Marija Nikolić¹, Nemanja Trifunović¹, Jovana Trifunović²

1. Department of General Surgery, Clinic for Surgery, CHC Zemun, Belgrade, Serbia
2. Hospital of Digestive Oncology, Clinic for Gastroenterology, UCCS

Corresponding author: Marija Nikolić, Vukova 9, Belgrade, Serbia Email: marija.nikolic80@gmail.com, Phone: +381 64 413 9268

SAŽETAK

Traneksamična kiselina (TXA) je etablirana antifibrinolitička terapija u zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa hemoragijom, sa dokazanim uticajem na redukciju mortaliteta. Njeno delovanje zasniva se na inhibiciji aktivacije plazminogena, čime se stabilizuje fibrinski ugrušak i ograničava progresija trauma-indukovane koagulopatije. Savremeni dokazi konzistentno potvrđuju da je klinička efikasnost TXA izrazito vremenski zavisna. Najveće smanjenje mortaliteta ostvaruje se kada se primena započne u ranoj fazi nakon povrede, naročito unutar prvih 3 sata, dok se sa odlaganjem terapije značajno gubi klinički benefit. Prehospitalna primena dodatno je povezana sa boljim ishodima, što naglašava značaj što ranijeg započinjanja terapije u sistemima urgentne medicine. Farmakokinetički i klinički podaci pokazuju da TXA omogućava brzo dostizanje efektivnih koncentracija, pri čemu intravenska primena ostaje standard zbog predvidive biodostupnosti i mogućnosti preciznog doziranja. Meta-analize i sistematski pregledi potvrđuju smanjenje smrtnosti bez konzistentnog povećanja ukupnih neželjenih događaja, iako heterogeni podaci o tromboembolijskim komplikacijama zahtevaju dodatnu evaluaciju. Uočena varijabilnost u režimima doziranja i kliničkoj implementaciji ukazuje na nedostatak uniformnih protokola i potrebu za daljom standardizacijom i stratifikacijom pacijenata. Primena TXA se stoga može smatrati visoko efektivnom, ali vremenski osjetljivom intervencijom, čiji puni terapijski potencijal zavisi od pravovremene i sistemski integrisane primene u okviru trauma sistema.

Ključne reči: traneksamična kiselina; politrauma; rana primena; antifibrinolitička terapija; tromboembolijske komplikacije

ABSTRACT

Tranexamic acid (TXA) is an established antifibrinolytic therapy in the management of severely injured trauma patients with hemorrhage, demonstrating a proven effect on mortality reduction. Its mechanism of action is based on the inhibition of plasminogen activation, thereby stabilizing fibrin clot formation and limiting the progression of trauma-induced coagulopathy. Contemporary evidence consistently indicates that the clinical efficacy of TXA is highly time-dependent. The greatest reduction in mortality is achieved when administration is initiated early after injury, particularly within the first 3 hours, while delayed treatment is associated with a substantial loss of clinical benefit. Prehospital administration is additionally linked to improved outcomes, emphasizing the importance of minimizing time to treatment delivery within emergency care systems. Pharmacokinetic and clinical data indicate that TXA achieves effective plasma concentrations rapidly, with intravenous administration remaining the standard due to its predictable bioavailability and precise dosing capability. Meta-analyses and systematic reviews confirm a reduction in mortality without a consistent increase in overall adverse events, although heterogeneous data regarding thromboembolic complications warrant further evaluation.

Observed variability in dosing regimens and clinical implementation highlights the lack of standardized protocols and underscores the need for further stratification of patients and harmonization of treatment strategies. The administration of TXA can therefore be considered a highly effective but time-sensitive intervention, whose full therapeutic potential depends on timely and system-integrated administration within trauma care systems.

Keywords: *tranexamic acid; polytrauma; early administration; antifibrinolytic therapy; thromboembolic complications*

UVOD

Masivno krvarenje predstavlja vodeći uzrok preventabilne smrtnosti kod politraumatizovanih pacijenata i ostaje jedan od ključnih izazova savremene urgentne medicine. Pored direktnog gubitka krvi, rani razvoj trauma-indukovane koagulopatije, naročito u vidu hiperfibrinolize, značajno doprinosi pogoršanju ishoda i povećanju mortaliteta. Ovi poremećaji nastaju već u inicijalnoj fazi traume i povezani su sa kompleksnim patofiziološkim mehanizmima koji uključuju endotelnu disfunkciju, inflamatorni odgovor i poremećaj hemostaze. Traneksamična kiselina (TXA), sintetski antifibrinolitik, deluje inhibicijom razgradnje fibrina i time stabilizuje formirani ugrušak (1). Njena primena u kontekstu traume dobila je značajnu pažnju nakon velikih multicentričnih studija koje su pokazale da rana administracija može značajno smanjiti smrtnost kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem.

Posebno su studije CRASH-2 i CRASH-3 doprinele formiranju savremenih preporuka, potvrđujući korist TXA kod širokog spektra politraumatizovanih pacijenata (2). Jedan od ključnih faktora koji određuju efikasnost TXA jeste vreme primene. Pokazano je da se terapijski efekat značajno smanjuje ukoliko se lek primeni odloženo, dok rana primena,

naročito unutar prva tri sata od povrede, ima najizraženiji uticaj na preživljavanje (3). Ovaj vremenski aspekt doveo je do promene paradigme u zbrinjavanju traume, sa sve većim fokusom na prehospitalnu primenu TXA kao deo inicijalnog odgovora na povredu. U poslednjim godinama, istraživanja su dodatno proširila razumevanje uloge TXA, sa posebnim naglaskom na optimizaciju vremena i načina primene, različite režime doziranja, kao i procenu bezbednosnog profila u različitim kliničkim kontekstima (4,5). Istovremeno, rastući broj dokaza ukazuje na potrebu za preciznijom selekcijom pacijenata i integracijom TXA u šire protokole damage control resuscitacije. Cilj ovog rada je da sumira savremene dokaze o efikasnosti i bezbednosti TXA kod politraumatizovanih pacijenata, sa posebnim osvrtom na značaj rane primene, kao i da identifikuje ključne izazove i pravce budućih istraživanja u ovoj oblasti.

METODOLOGIJA

Ovaj rad predstavlja narativni pregled literature zasnovan na sistematskom pretraživanju i analizi relevantnih publikacija koje se bave primenom traneksamične kiseline kod politraumatizovanih pacijenata. U analizu je uključeno 16 studija objavljenih u periodu od 2021. do 2026. godine. Pretraga literature sprovedena je u dostupnim medicinskim bazama podataka korišćenjem ključnih termina koji uključuju „traneksaminska kiselina“, „politrauma“, „traumatsko krvarenje“, „prehospitalna primena“, „antifibrinolitička terapija“ i „tromboembolijske komplikacije“. Uključene su randomizovane kontrolisane studije, sistematski pregledi, meta-analize i relevantne opservacione studije koje su ispitivale efikasnost, bezbednost i načine primene TXA u kontekstu traume. Kriterijumi za uključivanje obuhvatali su studije koje se odnose na odrasle politraumatizovane pacijente sa klinički značajnim krvarenjem, kao i radove koji analiziraju prehospitalnu i bolničku primenu TXA, farmakokinetiku, uticaj na mortalitet i potencijalne neželjene efekte. Studije koje nisu bile dostupne u celosti, kao i one koje nisu direktno adresirale temu rada, bile su isključene iz analize. Posebna pažnja posvećena je radovima koji ispituju značaj vremena primene TXA, različite režime doziranja, kao i bezbednosni profil terapije. Podaci su analizirani kvalitativno, uz uporedno razmatranje rezultata različitih studija u cilju identifikacije konzistentnih nalaza, ali i potencijalnih neslaganja u literaturi. Iako ovaj rad ima karakter narativnog pregleda, primenjen je strukturiran pristup selekciji i analizi literature kako bi se obezbedila relevantnost, savremenost i naučna utemeljenost prikazanih podataka. Ograničenja ovog pregleda uključuju potencijalnu selekcionu pristrasnost zbog narativnog dizajna, heterogenost uključenih studija, kao i mogućnost nedovoljne zastupljenosti svih relevantnih radova usled ograničenja u dostupnosti baza podataka i kriterijuma uključivanja.

DISKUSIJA

Rana primena traneksamične kiseline (TXA) ima centralnu ulogu u savremenom zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa masivnim krvarenjem, što potvrđuju bro-

jna klinička i eksperimentalna istraživanja. Poseban značaj ima prehospitalna primena, jer omogućava intervenciju u najranijoj fazi traume, kada je hiperfibrinoliza najizraženija i kada je potencijal za poboljšanje ishoda najveći. Studije pokazuju da primena TXA u ovom periodu značajno smanjuje 30-dnevni mortalitet, naročito kada se lek administrira unutar prva tri sata od povrede (4,6,7). Ovaj vremenski okvir prepoznat je kao ključan, budući da odložena primena ne samo da smanjuje efikasnost leka već može biti povezana i sa nepovoljnim efektima, što dodatno naglašava značaj brzog donošenja terapijskih odluka u urgentnim uslovima (3).

U tom kontekstu, koncept „vremenski zavisne efikasnosti“ TXA postaje jedan od ključnih principa savremene traumatologije. Patofiziološki posmatrano, rana faza traume karakteriše se izraženom aktivacijom fibrinolitičkog sistema, dok kasnije dolazi do kompleksnih promena u koagulaciji, uključujući i stanje fibrinolitičke „shutdown“ faze. Primena TXA u kasnijim fazama može stoga imati ograničen ili čak potencijalno nepovoljan efekat, što dodatno potvrđuje potrebu za preciznim vremenskim okvirom primene. Ova dinamika ukazuje na značaj razumevanja individualnog koagulacionog statusa pacijenta, a ne isključivo vremenskog kriterijuma.

Dodatno, koncept „zlatnog sata“ u traumatologiji dobija dodatnu potvrdu kroz efekte TXA, jer rana stabilizacija koagulacije može sprečiti progresiju hemoragijskog šoka i razvoj sekundarnih komplikacija, uključujući multiorgansku disfunkciju. U tom smislu, TXA se sve češće posmatra ne samo kao hemostatski agens, već i kao integralna komponenta strategije damage control resuscitacije, u kombinaciji sa balansiranom transfuzijom, primenom krvnih derivata i ranim hirurškim kontrolisanjem izvora krvarenja. Sinergijski efekti ovih intervencija mogu imati ključnu ulogu u poboljšanju preživljavanja.

Farmakokinetičke studije pružaju dodatno objašnjenje ovih nalaza, ukazujući da različiti putevi primene, uključujući intravenski, intramuskularni i oralni, omogućavaju relativno brzo postizanje terapijskih koncentracija TXA u plazmi (8). Ovo je naročito značajno u situacijama gde je intravenski pristup otežan, kao što su prehospitalni uslovi ili masovne nesreće, gde noviji pristupi, poput oralne primene, mogu predstavljati praktičnu alternativu (9). Ipak, i pored ovih mogućnosti, intravenska primena ostaje zlatni standard u većini kliničkih protokola, pre svega zbog predvidivosti efekta i mogućnosti precizne titracije doze. Buduća istraživanja bi trebalo da dodatno razjasne kliničku efikasnost alternativnih puteva primene u realnim uslovima, posebno u sistemima sa ograničenim resursima.

Važno je naglasiti da rana primena TXA ima i značajne organizacione i sistemske implikacije. Implementacija ovog terapijskog pristupa zahteva adekvatnu edukaciju prehospitalnih timova, dostupnost leka u vozilima hitne pomoći i jasno definisane protokole za identifikaciju pacijenata koji imaju najveću korist od terapije. Varijabilnost između trauma sistema, kako u pogledu logistike tako i u pogledu kliničkih algoritama, može uticati na pravovremenost primene TXA i time na krajnje ishode. Uvođenje standardizovanih algoritama i kontinuirana edukacija osoblja predstavljaju ključne korake ka optimizaciji primene ove terapije.

Kada je reč o efikasnosti, veliki broj sistematskih pregleda i meta-analiza dosledno potvrđuje da TXA značajno smanjuje smrtnost kod pacijenata sa traumatskim krvarenjem, bez značajnog povećanja ukupnog broja neželjenih događaja (10,11). Ovi rezultati su dodatno podržani analizama velikih kliničkih studija i registara, koje pokazuju konzistentnu

korist u različitim populacijama, uključujući i različite starosne i polne grupe (2). Ipak, treba uzeti u obzir potencijalna ograničenja ovih analiza, uključujući heterogenost studijskih populacija, razlike u definicijama ishoda i varijabilnost u protokolima lečenja, što može uticati na interpretaciju rezultata. Uprkos tome, konzistentnost nalaza kroz različite metodološke pristupe dodatno jača poverenje u kliničku korist TXA.

Pored smanjenja mortaliteta, pojedine studije ukazuju i na smanjenje potrebe za transfuzijom krvnih derivata, što može imati dodatne benefite u smislu smanjenja komplikacija povezanih sa transfuzijom i racionalnijeg korišćenja resursa. Međutim, ovi efekti nisu uniformno potvrđeni u svim studijama, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima koja bi preciznije definisala sekundarne koristi TXA terapije.

Uprkos ovim pozitivnim nalazima, određena pitanja ostaju otvorena, posebno u vezi sa optimalnim režimima doziranja i potencijalnim razlikama u odgovoru na terapiju kod pojedinih podgrupa pacijenata. Na primer, nije u potpunosti razjašnjeno da li svi pacijenti sa traumom imaju jednaku korist od TXA ili je efekat izraženiji kod onih sa dokazanom hiperfibrinolizom, što ukazuje na potrebu za preciznijom selekcijom pacijenata i eventualnom primenom point-of-care dijagnostike, poput tromboelastografije. Personalizovani pristup terapiji mogao bi predstavljati sledeći korak u optimizaciji primene TXA.

Bezbednosni profil TXA generalno se smatra povoljnim. Većina dostupnih studija ne ukazuje na povećan rizik od infekcija kod pacijenata koji su primili ovaj lek (12). Međutim, podaci o tromboembolijskim komplikacijama su heterogeni i ponekad kontradiktorni. Dok pojedine studije ne nalaze značajnu povezanost, druge ukazuju na moguć porast rizika, naročito kod primene viših ili ponovljenih doza TXA (13). Ovi nalazi sugerišu potrebu za oprezom, kao i za individualizovanim pristupom terapiji, posebno kod pacijenata sa predispozicijom za trombozu. Takođe, važno je razmotriti odnos koristi i rizika u kontekstu težine povrede, jer kod pacijenata sa masivnim krvarenjem potencijalna korist u smislu preživljavanja često nadmašuje moguće rizike. Potencijalna uloga doze i trajanja terapije u nastanku komplikacija ostaje predmet daljih istraživanja.

Dodatni izazov u kliničkoj praksi predstavlja varijabilnost u režimima doziranja TXA. Iako je najčešće korišćen protokol koji uključuje inicijalni bolus praćen kontinuiranom infuzijom, postoje značajne razlike u dozama i trajanju primene među različitim studijama i smernicama (5). Ova heterogenost ukazuje na potrebu za daljom standardizacijom terapijskih protokola kako bi se postigla maksimalna efikasnost uz minimalan rizik. U tom kontekstu, savremena istraživanja sve više ispituju mogućnost pojednostavljenih režima primene, posebno u prehospitalnim uslovima, gde kompleksni protokoli mogu biti teško izvodljivi. Takođe, razmatra se i pitanje potrebe za ponovljenim dozama, koje ostaje nedovoljno razjašnjeno u aktuelnoj literaturi.

Posebno važno pitanje u savremenim istraživanjima odnosi se na kvalitet podataka i njihovu kliničku interpretaciju u kontekstu prehospitalne primene TXA. Analize ukazuju da nedostaci u prikupljanju i interpretaciji laboratorijskih i kliničkih parametara, poput viskospesificnih testova koagulacije, mogu značajno uticati na procenu efekta terapije i donošenje zaključaka u randomizovanim i opservacionim studijama (14,15). Ovaj aspekt dodatno naglašava potrebu za standardizacijom istraživačkih protokola i boljom integracijom point-of-care dijagnostike u buduće studije.

Savremene preporuke ipak jasno naglašavaju značaj rane primene TXA kao integral-

nog dela standardnog pristupa u zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata, posebno u kontekstu organizovanih trauma sistema i prehospitalne medicine (14). Integracija TXA u postojeće protokole za zbrinjavanje traume, zajedno sa kontinuiranim praćenjem ishoda i kvalitetom podataka iz registara, može dodatno unaprediti kliničku praksu.

Pored toga, širi pregled literature ukazuje da primena TXA u različitim hirurškim i urgentnim specijalnostima potvrđuje njen značaj kao univerzalnog antifibrinolitickog agensa, ali istovremeno naglašava heterogenost kliničkih indikacija i režima primene (16). Ova varijabilnost dodatno podržava zaključak da optimalna strategija primene TXA još uvek nije u potpunosti standardizovana i da zahteva dalja istraživanja u cilju preciznijeg definisanja kliničkih protokola.

Na kraju, iako postoje snažni dokazi o efikasnosti TXA, ostaje potreba za daljim istraživanjima koja će razjasniti optimalne strategije primene u specifičnim kliničkim situacijama, uključujući različite tipove povreda i komorbiditete. Takođe, sve veći fokus stavlja se na dugoročne ishode, uključujući funkcionalni oporavak i kvalitet života preživelih pacijenata, što predstavlja važan, ali još uvek nedovoljno istražen aspekt (16). U tom smislu, buduća istraživanja trebalo bi da integrišu kliničke, laboratorijske i organizacione parametre kako bi se obezbedio sveobuhvatan pristup optimizaciji terapije traneksamičnom kiselinom.

ZAKLJUČAK

Primena traneksamične kiseline predstavlja jednu od ključnih, dokazano efikasnih intervencija u savremenom zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa masivnim krvarenjem. Savremeni dokazi dosledno potvrđuju da rana primena, naročito unutar prva tri sata od povrede i u prehospitalnim uslovima, značajno smanjuje mortalitet i poboljšava kliničke ishode. Efekat TXA je jasno vremenski zavistan, što naglašava potrebu za njenom integracijom u rane faze trauma protokola i standardizovane algoritme zbrinjavanja. Iako se terapija smatra bezbednom, određene dileme i dalje postoje u vezi sa optimalnim doziranjem i rizikom od tromboembolijskih komplikacija, što ukazuje na potrebu za daljom standardizacijom i individualizacijom pristupa.

REFERENCE

1. Roberts I, et al. Tranexamic acid treatment for trauma victims. *Semin Thromb Hemost.* 2021. PMID: 33878785.
2. Nutbeam T, Roberts I, Weekes L, Shakur-Still H, Brenner A, Ageron FX. Use of tranexamic acid in major trauma: a sex-disaggregated analysis of the CRASH-2 and CRASH-3 trials and UK trauma registry data. *Br J Anaesth.* 2022. doi:10.1016/j.bja.2022.03.032. PMID: 35597623.
3. Barrett CD, et al. Tranexamic acid in trauma: after 3 hours from injury, when is it safe and effective to use again? *Transfusion.* 2024. PMID: 38461482.
4. Li SR, et al. Early prehospital tranexamic acid following injury is associated with a 30-day survival benefit: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2021.

PMID: 34132695.

5. Gunn F, et al. A comparative analysis of tranexamic acid dosing strategies in traumatic major hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024. PMID: 37872678.

6. Li Y, et al. Prehospital tranexamic acid decreases early mortality in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025. PMID: 40160319.

7. Chen HY, et al. Effectiveness and safety of prehospital tranexamic acid in patients with trauma: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Emerg Med.* 2024. PMID: 39455930.

8. Wilson M, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid (TXA) delivered by expeditious routes in a swine model of polytrauma and hemorrhagic shock. *Prehosp Emerg Care.* 2024. PMID: 38634701.

9. Warner M, et al. Oral tranexamic acid for immediate use in major trauma: implications for mass casualty events. *Emerg Med J.* 2025. PMID: 39884843.

10. Zaki HA, et al. Impact of tranexamic acid on traumatic hemorrhage outcomes in emergency medicine: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2025. PMID: 41158931.

11. Rowe S, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid use in acute traumatic injury in the prehospital and in-hospital settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Open.* 2021. PMID: 37637

12. Dure AD, et al. Tranexamic acid is not associated with a change in infection risk in trauma patients. *J Surg Res.* 2024. PMID: 39303647.

13. Bayer J, Kirchner T, Lefering R, Bode L, Schmal H, Wagner FC. Tranexamic acid in multiply injured patients—the independent risk of thromboembolic complications with repeated dosing: retrospective analysis based on the TraumaRegister DGU®. *Eur J Med Res.* 2025. doi:10.1186/s13049-025-01512-1. PMID: 41241739.

14. Li Y, et al. Chinese expert consensus on the prehospital management of major trauma. *Chin J Traumatol.* 2026. PMID: 41813488.

15. Donohue JK, Iyanna N, Lorence JM, Brown JB, Guyette FX, Eastridge BJ, et al. Missingness matters: a secondary analysis of thromboelastography measurements from a recent prehospital randomized tranexamic acid clinical trial. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2024;9(1):e001346. doi:10.1136/tsaco-2023-001346.

16. Thomas HM, et al. Use of tranexamic acid in trauma surgical specialties: a narrative review. *World J Emerg Surg.* 2025. PMID: 41074177.

MIKROBIOTA I MEDICINA BUDUĆNOSTI: OD DISBIOZE DO FEKALNE TRANSPLANTACIJE

Bojan Mitrović^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}, Ratko Tomašević^{1,3}

1. Klinika za internu medicinu, Služba gastroenterologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

2. Klinika za internu medicinu, Služba endokrinologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

3. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Klin.asist. dr sci.med. Bojan Mitrović, KBC Zemun, Služba gastroenterologije sa hepatologijom, Vukova 9, 11080 Zemun; Email: mitrovicbojan84@gmail.com

MICROBIOTA AND THE MEDICINE OF THE FUTURE: FROM DYSBIOSIS TO FECAL TRANSPLANTATION

Bojan Mitrović^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}, Ratko Tomašević^{1,3}

1. Clinic for Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Clinical Hospital Center Zemun, Serbia

2. Clinic for Internal Medicine, Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Zemun, Serbia

3. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Corresponding author: Clinical Assistant Professor Dr. Sci. Med. Bojan Mitrović, Clinical Hospital Center Zemun, Department of Gastroenterology and Hepatology, Vukova 9, 11080 Zemun, Serbia; Email: mitrovicbojan84@gmail.com

SAŽETAK

Cilj ovog revijalnog rada je da ukaže na značaj mikrobiote iskazan kroz prizmu fiziologije i patofiziologije, kao i da podstakne na razmišljanje o njenoj praktičnoj primeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ovaj kompendijum o mikrobioti se zasniva na analizi savremene literature i kliničkih iskustava. Poseban akcenat stavljen je na povezanost disbioze sa gastrointestinalnim, autoimunskim, metaboličkim i neuropsihijatrijskim bolestima. Razmatrane su terapijske mogućnosti, uključujući probiotike, prebiotike, postbiotike, dijetetske intervencije i medicinski post, dok je fekalna transplantacija istaknuta kao najperspektivnija metoda za obnavljanje zdrave mikrobiote. U zaključku, mikrobiota predstavlja temelj zdravlja i uvođenje fekalne transplantacije u kliničku praksu u Srbiji može biti značajan iskorak u uspostavljanju personalizovane medicine.

Ključne reči: mikrobiota, disbioza, probiotici, fekalna transplantacija, personalizovana medicina

ABSTRACT

The human microbiota has emerged as one of the most dynamic fields of modern medicine. It is now recognized as an active regulator of metabolism, immune defence, and neuropsychiatric functions.. Dysbiosis, the alteration of microbiota, has been linked to gastrointestinal disorders, autoimmune diseases, metabolic syndrome, and neuropsychiatric conditions, highlighting the systemic roles of the microbiome. Current therapeutic strategies include probiotics, prebiotics, postbiotics, individualized dietary interventions, and medical fasting, while fecal microbiota transplantation represents the most promising method for restoring a healthy microbiome. The aim of this review is to present the historical background, pathophysiology, and clinical implications of the microbiota, and to emphasize the need for introducing faecal transplantation into clinical practice in Serbia as a significant step toward the personalized medicine.

Keywords: *microbiota, dysbiosis, inflammatory bowel disease, fecal microbiota transplantation, personalized medicine*

UVOD

Mikrobiota je u poslednjih nekoliko decenija postala jedno od najdinamičnijih polja savremene medicine [1-2]. Nekada se debelo crevo posmatralo isključivo kao organ za apsorpciju vode i formiranje stolice, dok danas znamo da u njemu živi najgušća populacija mikroorganizama na Zemlji, čija uloga daleko prevazilazi lokalne procese varenja [3-4]. Mikrobiota učestvuje u metabolizmu, formiranju crevne barijere, imunološkoj odbrani, pa čak i u regulaciji neuropsihijatrijskih funkcija [5].

Razvoj mikrobiote počinje od rođenja – način porođaja, dojenje, rana ishrana i primena antibiotika oblikuju osnovni mikrobiom koji se dalje menja tokom života [6-8]. Promene u mikrobioti (disbioza) povezane su sa širokim spektrom bolesti: od gastrointestinalnih poremećaja poput sindroma iritabilnog creva (engl. Irritable Bowel Syndrome, IBS) i inflamatornih bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease, IBD), preko metaboličkih i autoimunskih oboljenja, do neurodegenerativnih i psihijatrijskih stanja [9-11].

Savremena istraživanja, uključujući metagenomiku i metabolomiku, otkrivaju nove biomarkere i mehanizme kojima mikrobiota utiče na endokrini sistem, metabolizam i imunitet [4, 12-13]. Ova saznanja otvaraju mogućnost da se analiza mikrobioma koristi ne samo kao dijagnostički alat, već i kao terapijski modalitet [14-15]. Upravo zbog toga mikrobiota danas zauzima centralno mesto u gastroenterologiji i šire – ona je osnova personalizovane medicine budućnosti [13, 16]. Cilj ovog rada je da prikaže značaj mikrobiote kroz istorijat, fiziologiju, patofiziologiju i kliničke implikacije, ali i da podstakne na razmišljanje o njenoj praktičnoj primeni u našoj sredini.

ISTORIJAT I OSNOVNI POJMOVI

Prvi uvid u postojanje mikrobiote datira iz kraja 19. veka, kada je u ljudskom crevu otkrivena *Escherichia coli* [17]. U to vreme debelo crevo se posmatralo gotovo isključivo kao organ za apsorpciju vode i formiranje stolice. Danas znamo da ono predstavlja složeni ekosistem u kojem se odvija niz metaboličkih i imunoloških procesa zahvaljujući ogromnom broju mikroorganizama [4, 13].

U savremenoj literaturi razlikuju se pojmovi mikrobiota, mikrobiom i metabolom. Mikrobiota označava skup bakterija, virusa, gljivica i parazita koji nastanjuju ljudski organizam. Mikrobiom obuhvata njihove gene i metaboličke proizvode, dok se metabolom odnosi na sve molekule koje ti mikroorganizmi stvaraju i koji direktno utiču na zdravlje domaćina [17]. Ova terminološka distinkcija jasno ukazuje da mikrobiota nije samo pasivni pratilac čoveka, već aktivni regulator njegovih fizioloških funkcija [3-4].

Procene govore da ljudski genom sadrži oko 24.000 gena, dok mikrobiom dodaje još približno 20 miliona [12]. Takva disproporcija ukazuje na razmere uticaja mikrobiote na organizam. Bez simbioze sa mikroorganizmima, čovek ne bi mogao da preživi – oni obezbeđuju osnovne funkcije metabolizma, imuniteta i homeostaze [1, 14].

RAZVOJ MIKROBIOTE TOKOM ŽIVOTA

Mikrobiota se formira od samog rođenja i njen sastav u velikoj meri određuje vrsta porođaja. Novorođenče rođeno vaginalnim putem dobija majčine bakterije iz flore porođajnog kanala, dok je kod dece rođene carskim rezom sastav mikrobioma prevashodno određen bakterijskom florom kože majke [6]. Dojenje dodatno oblikuje mikrobiotu, jer majčino mleko sadrži prirodne prebiotike koji podstiču rast korisnih bakterija [18]. Ovi rani faktori imaju dugoročne posledice – deca koja nisu dojena ili su rođena carskim rezom češće pokazuju sklonost ka autoimunskim bolestima i alergijama [6-7].

Tokom prvih nekoliko godina života mikrobiota se intenzivno razvija i stabilizuje, a do treće godine formira se osnovni mikrobiom, koji ostaje relativno postojan i u odrasloj dobi [3-4]. U tom periodu mikrobiota je najbogatija i najraznovrsnija, što se smatra optimalnim stanjem za zdravlje. Međutim, u starosti dolazi do postepenog gubitka korisnih bakterija i porasta potencijalno štetnih sojeva, što doprinosi razvoju hroničnih bolesti i ubrzanom biološkom starenju [2, 10].

Savremene studije pokazuju da mikrobiom nije univerzalan – razlikuje se u zavisnosti od geografskog podneblja, navika ishrane, infekcija i upotrebe antibiotika [7, 8, 15]. Upravo ta varijabilnost objašnjava zašto ne postoji jedinstvena definicija „zdravog mikrobioma“ i zašto je budućnost medicine u individualnom pristupu svakom pacijentu [13-14].

FUNKCIJE MIKROBIOTE

Mikrobiota ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja čoveka kroz tri osnovna mehanizma: metabolički, barijerni i imunološki [4-14]. Na metaboličkom nivou, mikroorganizmi

učestvuju u varenju hrane i obezbeđuju značajan deo energetskeg unosa, ali i proizvode vitamine i druge bioaktivne molekule [15-16]. Njihova aktivnost omogućava pravilno formiranje crevnih resica, mukusa i vaskularizacije, čime se obezbeđuje optimalna funkcija digestivnog sistema [3-4].

Druga važna funkcija odnosi se na očuvanje integriteta crevne barijere. Fermentacijom vlakana nastaju masne kiseline kratkog lanca, poput butirata, propionata i acetata, koje predstavljaju osnovni izvor energije za enterocite [11, 16]. Zahvaljujući njima, ćelije epitela stvaraju proteine koji održavaju čvrste međusobne veze. Kada tih proteina nema, barijera postaje propustljiva, što omogućava prolazak bakterija i njihovih produkata u krvotok i pokreće sistemske inflamatorne procese [10, 14].

Treći stub funkcionalnosti mikrobiote jeste imunološka regulacija. Creva predstavljaju najveći imunološki organ u telu, a ravnoteža između korisnih i patogenih bakterija direktno određuje efikasnost odbrane [2, 11]. Dobre bakterije sprečavaju kolonizaciju patogena, dok istovremeno stimulišu regulatorne limfocite i produkciju antiinflamatornih citokina [4, 15]. Kada se ta ravnoteža naruši, dolazi do disbioze i razvoja hronične inflamacije [10, 13].

Sve ove funkcije jasno pokazuju da mikrobiota nije samo pasivni pratilac čoveka, već aktivni regulator njegovog metabolizma, imuniteta i homeostaze. Njeno očuvanje predstavlja osnovu zdravlja, a njeno narušavanje vodi ka razvoju brojnih bolesti [1, 14].

Promene tokom života i disbioza

Mikrobiota se menja tokom celog životnog ciklusa. Najintenzivniji period formiranja je u prve tri godine života, kada se postavlja osnovni mikrobiom [3, 4]. U odrasloj dobi mikrobiota dostiže najveću raznovrsnost i stabilnost, dok se u starosti postepeno gubi balans između korisnih i štetnih bakterija. Ove promene doprinose razvoju hroničnih bolesti, ubrzanom starenju i smanjenju otpornosti organizma [2, 10].

Kada se naruši ravnoteža između dobrih i loših bakterija, nastaje stanje poznato kao disbioza [10]. Ona se povezuje sa širokim spektrom oboljenja – od metaboličkih poremećaja poput dijabetesa, preko autoimunskih bolesti kao što su reumatoidni artritis i multipla skleroza, do neuropsihijatrijskih stanja, uključujući depresiju i poremećaje spavanja [5, 9, 11]. Posebno je značajno da se čak 90% serotonina stvara u digestivnom traktu, pa poremećaji mikrobiote direktno utiču na raspoloženje i psihičku stabilnost [5].

U gastroenterologiji, disbioza se najčešće povezuje sa IBS i IBD [9]. IBS se manifestuje funkcionalnim poremećajem bez trajne inflamacije, dok IBD obuhvata Kronovu bolest i ulcerozni kolitis, kod kojih disbioza pokreće hroničnu upalu kod genetski predisponiranih osoba [9, 10]. Ovi poremećaji jasno pokazuju da mikrobiota nije samo pasivni faktor, već aktivni pokretač patoloških procesa [11].

MIKROBIOTA, ISHRANA I IMUNITET

Ishrana je jedan od najvažnijih faktora koji oblikuju mikrobiotu. Mediteranski način ishrane, bogat vlaknima, povrćem, voćem i zdravim mastima, pokazao se kao povoljan okvir za očuvanje raznovrsnosti mikrobiote i stimulaciju bakterija koje proizvode antiinflamatorne metabolite [14, 15]. Ipak, iskustvo iz kliničke prakse pokazuje da ovakav pristup nije univerzalan. Kod pacijenata koji nemaju bakterije sposobne da razgrađuju vlakna, upra-

vo vlakna mogu da izazovu pogoršanje simptoma, što potvrđuje da dijetetske preporuke moraju biti individualizovane [16, 19]. Vođenje dnevnika ishrane, u kojem pacijenti beleže reakcije na različite namirnice, predstavlja praktičan način da se dijeta prilagodi mikrobiomu svakog pojedinca [14].

Savremeni način života dodatno narušava mikrobiotu. Česta upotreba antibiotika, porast broja porođaja carskim rezom, nedostatak dojenja i konzumacija obrađene hrane doveli su do porasta gojaznosti, autoimunskih bolesti i karcinoma [6-8]. U tom kontekstu, medicinski post se pokazuje kao potencijalna strategija za obnavljanje crevne barijere i vraćanje mikrobiote u ravnotežu [15-16].

Imunološki mehanizmi mikrobiote jasno pokazuju da je ravnoteža između dobrih bakterija i imenskog sistema ključna za zdravlje. Kada je mikrobiota stabilna, crevna barijera je čvrsta, mukus obilan, a regulatorni limfociti luče antiinflamatorne citokine, poput interleukina 10 [11, 14]. Kada se ravnoteža naruši, barijera postaje propustljiva, Panethove ćelije gube funkciju, a proinflamatorni citokini se luče u velikim količinama [10-11]. Rezultat je hronična inflamacija koja može da zahvati ceo organizam [2, 13].

Kliničke implikacije i povezanost sa bolestima

Disbioza ima dalekosežne posledice po zdravlje [10]. U gastroenterologiji se najčešće povezuje sa IBS, IBD, ali i sa stanjem poznatim kao sindrom prekomernog bakterijskog rasta u tankom crevu (eng. Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO) [9, 20]. IBS se manifestuje funkcionalnim poremećajem bez trajne inflamacije, ali sa izraženim simptomima poput bola, nadutosti i poremećaja stolice [9]. Nasuprot tome, Kronova bolest i ulcerozni kolitis predstavljaju hronične inflamatorne poremećaje kod genetski predisponiranih osoba, kod kojih disbioza pokreće preterani imunološki odgovor [9, 21-22]. SIBO se javlja kada se fermentacija ugljenih hidrata odvija prerano, u tankom crevu, što dovodi do nadutosti neposredno nakon obroka [20].

Uticaj disbioze nije ograničen na digestivni trakt. Promene u mikrobioti povezane su sa dijabetesom, astmom, alergijama, reumatoidnim artritismom, multiplom sklerozom, pa čak i depresijom [11, 23]. Posebno je značajno da se depresija sve češće posmatra kao inflamatorni poremećaj mozga, nastao prodorom bakterijskih produkata kroz oštećenu crevnu barijeru [5]. Ovi primeri jasno pokazuju da mikrobiota ima sistemski značaj i da njeno narušavanje može da dovede do bolesti koje prevazilaze granice gastroenterologije [2, 13].

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I PERSPEKTIVE

Razumevanje mikrobiote otvorilo je vrata novim terapijskim pristupima. Pored antibiotika, koji uništavaju bakterije, danas se sve više koriste probiotici, prebiotici i postbiotici sa ciljem da se mikrobiom modulira i vrati u ravnotežu [18-19, 24-27]. Probiotici mogu da nadoknade izgubljene bakterije, prebiotici obezbeđuju hranu za njihov rast, dok postbiotici predstavljaju metaboličke proizvode koji direktno utiču na funkciju crevne barijere i imunološki odgovor [26-27].

Dijetetske intervencije, posebno Mediteranski način ishrane, pokazale su se kao povoljan okvir za očuvanje raznovrsnosti mikrobiote [14-15]. Međutim, iskustvo iz prakse jasno pokazuje da ne postoji univerzalna dijeta koja odgovara svima [16, 19]. Ishrana mora

da se prilagodi mikrobiomu svakog pacijenta, a vođenje dnevnika ishrane predstavlja praktičan način da se identifikuju namirnice koje poboljšavaju ili pogoršavaju simptome [14]. Medicinski post se sve češće razmatra kao strategija za obnavljanje crevne barijere i vraćanje mikrobiote u stanje eubioze [15-16].

Jedna od najperspektivnijih metoda jeste fekalna transplantacija. Ona se u svetu već koristi kao standardna terapija kod pacijenata sa crevnom infekcijom uzrokovanom patogenom *Clostridium difficile*, gde pokazuje visoku efikasnost u obnavljanju zdrave mikrobiote i sprečavanju recidiva bolesti [28-30]. Pored toga, fekalna transplantacija se istražuje i kao potencijalna terapija kod IBD, metaboličkih poremećaja i neuroloških stanja povezanih sa disbiozom [21-22, 31-34]. Uvođenje ove metode u kliničku praksu u Srbiji predstavljalo bi značajan iskorak ka modernizaciji gastroenterologije i personalizovanoj medicini [35-39].

Na osnovu Evropskog konsenzusa, indikacije i kontraindikacije fekalne transplantacije prikazane su u tabeli 1 [40-41].

Kategorija	Detalji
Primarna indikacija	Rekurentna <i>Clostridium difficile</i> infekcija (≥ 2 recidiva nakon standardne terapije antibioticima)
Sekundarne indikacije	Istraživački konteksti: IBD, IBS, metabolički poremećaji (gojaznost, dijabetes tip 2), neurološka i psihijatrijska stanja povezana sa disbiozom
Kontraindikacije	Teška imunodeficijencija, aktivna infekcija kod donora ili recipijenta, nekontrolisane komorbidnosti koje povećavaju rizik procedure
Protokol	Selekcija donora (skrining na infekcije), priprema uzorka (homogenizacija, filtracija), aplikacija (kolonoskopija, kapsule, nazogastrična sonda), praćenje efekta i neželjenih reakcija

Tabela 1. Indikacije i kontraindikacije za fekalnu transplantaciju

Osnovni proceduralni koraci fekalne transplantacije prikazani su u tabeli 2, što omogućava praktičan uvid u izvođenje ove metode [20, 30, 32, 40-42].

Faza	Detalji
Selekcija donora	Anamneza, laboratorijski screening (HIV, HBV, HCV, bakterijske i parazitske infekcije)
Priprema uzorka	Homogenizacija stolice, filtracija, razblaživanje fiziološkim rastvorom; sveže ili zamrznuto
Metode aplikacije	Kolonoskopija, nazogastrična sonda, kapsule otporne na želudačnu kiselinu
Praćenje efekta	Kliničko praćenje simptoma, mikrobiološka analiza stolice, evaluacija neželjenih reakcija

Tabela 2. Proceduralni koraci fekalne transplantacije

ZAKLJUČAK

Mikrobiota je temelj zdravlja i njeno narušavanje vodi ka razvoju brojnih bolesti modernog doba – od gastrointestinalnih poremećaja, preko autoimunskih i metaboličkih oboljenja, do neuropsihijatrijskih stanja [2, 5, 10-11]. Iako se sa razotkrivanjem složenosti ovog ekosistema tek počelo, jasno je da mikrobiom predstavlja jedno od najperspektivnijih polja savremene medicine [1, 3-4, 13].

Cilj ovog rada bio je da podstakne svest o značaju mikrobiote i da ukaže na njenu ogromnu perspektivu u dijagnostici i terapiji [14-15]. Posebno je važno da se i u Srbiji otvore vrata primeni inovativnih metoda, među kojima fekalna transplantacija zauzima centralno mesto [35-37, 43]. Ona je u svetu već prepoznata kao efikasna terapija kod pacijenata sa infekcijom *Clostridium difficile* [28-30, 44], a predstavlja i potencijalnu platformu za lečenje drugih bolesti povezanih sa disbiozom [21-22, 31-34, 45].

Uvođenje fekalne transplantacije u našu kliničku praksu bio bi značajan korak ka modernizaciji gastroenterologije i personalizovanoj medicini [39-40]. Time bismo ne samo pratili globalne trendove, već i pružili našim pacijentima šansu za savremeno i efikasno lečenje zasnovano na najnovijim naučnim saznanjima [35, 38].

REFERENCE

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–810. doi:10.1038/nature06244
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369–2379. doi:10.1056/NEJMra1600266
3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220–230. doi:10.1038/nature11550
4. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227–238. doi:10.1038/nrmicro2974
5. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–712. doi:10.1038/nrn3346
6. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi:10.1016/j.chom.2015.04.006
7. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559–563. doi:10.1038/nature12820
9. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.009
10. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191
11. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic

- inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:40–54. doi:10.1038/s41577-019-0198-4
12. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65. doi:10.1038/nature08821
 13. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831. doi:10.1136/bmj.j831
 14. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:k2179. doi:10.1136/bmj.k2179
 15. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:35–56. doi:10.1038/s41575-018-0061-2
 16. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab.* 2014;20(5):779–786. doi:10.1016/j.cmet.2014.07.003
 17. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015;3:31. doi:10.1186/s40168-015-0094-5
 18. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75
 19. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(7):391-402. doi:10.1038/s41579-019-0197-7
 20. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5359-5371. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5359
 21. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10075):1218-1228. doi:10.1016/S0140-6736(17)30182-4
 22. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. *JAMA.* 2019;321(2):156-164. doi:10.1001/jama.2018.20046
 23. Ding RX, Goh WR, Wu J, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Transl Med.* 2019;17:316. doi:10.1186/s12967-019-2113-5
 24. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002;82(1-4):279-289. doi:10.1023/A:1020620607611
 25. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(7):506-516. doi:10.1038/s41575-021-00440-6
 26. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_1):S49-S66. doi:10.1093/advances/nmy063
 27. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi:10.3390/nu9091021
 28. Quraishi MN, Widlak M, Bhalra N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):479–493. doi:10.1111/apt.14201
 29. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus best available therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(7):761-769. doi:10.1111/apt.14937

30. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
31. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Gut*. 2019;68(8):1373-1382. doi:10.1136/gutjnl-2018-317842
32. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):102-111. doi:10.3748/wjg.v21.i1.102
33. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Fecal microbiota transplant in cirrhosis reduces gut microbial antibiotic resistance genes: randomized clinical trial. *Hepatology*. 2021;73(5):1531-1543. doi:10.1002/hep.31496
34. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-916. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031
35. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of fecal microbiota transplantation and its potential future role. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):456-464. doi:10.1016/S2468-1253(20)30338-9
36. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946-953. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058
37. Allegretti JR, Kassam Z, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: current clinical practice and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(8):737-745. doi:10.1080/17474124.2017.1343663
38. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223-237. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.008
39. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology/Healthcare Infection Society guidelines. *Gut*. 2018;67(11):1920-1941. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818
40. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
41. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(8):693-702. doi:10.1097/MCG.0000000000000046
42. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, Bohm M, Kelly C. Fecal microbiota transplantation delivered via oral capsules achieves comparable results to colonoscopy in recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1807-1815. doi:10.1093/cid/ciz1020
43. Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B. Fecal microbiota transplantation: Current evidence and future directions. *Cleve Clin J Med*. 2025;92(7):421-428. doi:10.3949/ccjm.92a.22045
44. Springer Review. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, and Challenges. Springer. 2024.
45. Liu YL, Li X, Chen YC, et al. Fecal microbiota transplantation: application scenarios, efficacy prediction, and factors impacting donor-recipient interplay. *Front Microbiol*. 2025;16:1556827. doi:10.3389/fmicb.2025.1556827



STRANO TELO DONJIH DISAJNIH PUTEVA KOD LARINGEKTOMISANOG PACIJENTA - PRIKAZ SLUČAJA

Teodora Tadić¹, Andrej Grubor¹, Svetlana Valjarević^{1,2}

1. Služba otorinolaringologije sa maksilofacijalnom hirurgijom, Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
2. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Teodora Tadić, Vukova 9, Beograd, Srbija
Telefon: +381637060183, Email: theo.tadic@gmail.com*

FOREIGN BODY IN THE LOWER RESPIRATORY TRACT IN A LARYNGECTOMIZED PATIENT – CASE REPORT

Teodora Tadić¹, Andrej Grubor¹, Svetlana Valjarević^{1,2}

1. Department of Otorhinolaryngology with Maxillofacial Surgery, Clinic for Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
2. University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

*Corresponding to: Teodora Tadić, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia
Phone: +381637060183, Email: theo.tadic@gmail.com*

SAŽETAK

Prisustvo stranog tela u disajnim putevima predstavlja hitno stanje u otorinolaringologiji i može imati ozbiljne, pa i fatalne posledice. Posebno rizičnu grupu čine laringektomisani pacijenti kod kojih, usled odsustva zaštitne funkcije larinksa, strano telo može zadesno dospeti u traheobronhijalno stablo kroz trajnu traheostomu. U ovom radu prikazan je slučaj 65-godišnjeg laringektomisanog pacijenta kod koga je tokom rutinske toaleta traheostome došlo do zapadanja metalnog stranog tela (pincete) u traheju. Pacijent je bio bez subjektivnih tegoba i respiratorno stabilan. Dijagnoza je postavljena radiografskim snimanjem grudnog koša, a strano telo je uspešno uklonjeno instrumentalnom ekstrakcijom kroz traheostomu. Prikazani slučaj ukazuje na značaj pravovremene dijagnostike, adekvatnog terapijskog pristupa, kao i edukacije osoblja zaduženog za negu traheostome.

Ključne reči: strano telo, traheostoma, laringektomija

ABSTRACT

The presence of a foreign body in the airway represents an emergency in otorhinolaryngology and may lead to serious or even fatal outcomes. Laryngectomized patients

represent a particularly high-risk group, as the absence of the larynx's protective function allows foreign bodies to accidentally enter the tracheobronchial tree through a permanent tracheostoma. This paper presents a case of a 65-year-old laryngectomized patient in whom a metallic foreign body (tweezers) accidentally entered the trachea during routine tracheostomy care. The patient was asymptomatic and respiratory stable. The diagnosis was confirmed by chest radiography, and the foreign body was successfully removed by instrumental extraction through the tracheostoma. This case highlights the importance of timely diagnosis, appropriate management, and proper education of personnel responsible for tracheostomy care.

Keywords: *foreign body, tracheostoma, laryngectomy*

UVOD

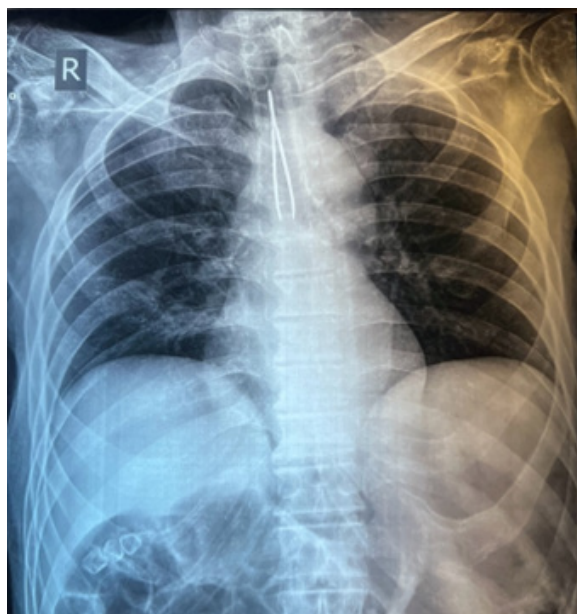
Traheotomija je hirurška tehnika kreiranja otvora za disanje na vratu. Tipično se nalazi u nivou drugog i trećeg trahealnog prstena i podrazumeva trajni ili privremeni otvor za disanje, kroz koji je uglavnom postavljena kanila. Indikacije za traheotomiju su mnogobrojne i mogu se razvrstati u nekoliko grupa: akutna ili hronična respiratorna opstrukcija ili insuficijencija, prolongirana intubacija, maligni tumori glave i vrata, potreba za aspiracijom iz traheobronhijalnog stabla, kao i hronične neuromuskularne bolesti i stanja kod kojih je ekspektoracija onemogućena. Kod pacijenata sa traheostomom važna je toaleta i nega same traheostome. Zapadanje stranih tela kroz traheostomu u traheobronhijalno stablo nije česta komplikacija, ali ponekad može biti fatalna [1,2].

Cilj ovog rada bio je prikaz slučaja zadesnog zapadanja stranog tela kroz trajnu traheostomu u traheobronhijalno stablo i ukazivanje na mogućnost ovakvih komplikacija u svakodnevnoj medicinskoj praksi, a pogotovo kada su u pitanju pacijenti koji zahtevaju stalnu negu traheostome.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 65 godina doveden je od strane osoblja Službe hitne medicinske pomoći u otorinolaringološku ambulantu. Heteroanamnestički su dobijeni podaci da je pacijent korisnik Gerontološkog centra i da je strano telo – pinceta, zapala u traheobronhijalno stablo pri redovnoj toaleti traheostome od strane medicinskog osoblja. Okolnosti pod kojima se to desilo nisu do kraja poznate. Pacijent je pre četiri godine laringektomisan zbog karcinoma larinksa, a dodatno boluje od bolesti gornjeg motornog neurona progresivnog tipa u poslednjih godinu i po dana. Zbog nemogućnosti pomeranja ekstremiteta, toaletu traheostome ne vrši samostalno, već to čini osoblje centra čiji je štićenik. Usled prinudnog ležećeg položaja, pacijent je u tom položaju i pregledan. Po prijemu u ambulantu je ustanovljeno da je pacijent respiratorno stabilan i uredne saturacije kiseonikom na sobnom vazduhu (99%). Subjektivno, bio je bez tegoba. Inspekcijom spolja, traheostoma je bila na tipičnom mestu, uredno formirana, bez prisustva kanile, a kroz istu se mogao videti vrh metalnog stranog tela. Po pregledu, pacijent je upućen na radiografski pregled grudnog

koša, gde je ustanovljeno prisustvo stranog tela traheje (Slika 1). Nakon sprovedene dijagnostike pacijent je primljen na odeljenje i učinjena je instrumentalna ekstrakcija stranog tela, uz pomoć Heymann forcepsa (Slika 2). Po opservaciji, a bez pogoršanja opšteg stanja, pacijent je narednog dana otpušten iz bolnice urednog lokalnog statusa.



Slika 1. Rendgenski snimak srca i pluća. U traheji vidljivo strano telo – pinceta.



Slika 2. Forceps i ekstrahovano strano telo – pinceta.

DISKUSIJA

Prisustvo stranog tela u disajnom putu predstavlja hitno stanje u otorinolaringologiji. Češće se dešava kod dece, zbog nepažnje prilikom jela ili igre, i navike stavljanja predmeta u usta, ali je primećen i porast incidencije kod starijih od 75 godina. Posebnu grupu pacijenata čine laringektomisani pacijenti kod kojih dolazi do aspiracije ili zapadanja stranog tela kroz traheostomu u traheobronhijalno stablo. Odsustvo zaštitne funkcije larinksa, kao i nepažnja ili neukost pri toaleti traheostome mogu dovesti do ovakvih ishoda [3]. U slučaju našeg pacijenta, traheostoma je formirana pri totalnoj laringektomiji, a u sklopu lečenja karcinoma larinksa. Prilikom redovne toalete traheostome od strane osoblja Gerontološkog centra, strano telo je najverovantije zadesno upalo kroz traheostomu u traheju.

Strana tela disajnih puteva mogu se razvrstati u dve grupe, kao organska i neorganska, a organska se češće sreću u kliničkoj praksi. Međutim, kod laringektomisanih pacijenata, susrećemo se sa neobičnijim predmetima. U literaturi su opisana strana tela kao što su vokalna proteza, delovi četkica za toaletu, unutrašnja kanila, delovi metalne ili cuff kanile [2,3]. Prisustvo pincete opisano je od strane jedne grupe autora [3]. Pinceta ne predstavlja instrument kojim bi trebalo da se vrši redovna toaleta traheostome, stoga se može zaključiti da se zbog toga i retko navodi u literaturi. Takođe može ukazivati na nesavesno održavanje traheostome i kanile.

Simptomatologija je raznovrsna, stoga može varirati od asimptomatskog do pojave srčanog zastoja [2]. Otežano disanje, kašalj i kratak dah se javljaju najčešće u prvim trenucima, dok se kod nekih strano telo zbog odsustva simptoma može prevideti i više dana ili nedelja. Tada nam na prisustvo stranog tela mogu ukazati komplikacije kao što je pneumonija, hemoptizije, bronhiektazije, atelektaza ili hronični kašalj. Kod laringektomisanih se, ipak, strano telo lakše dijagnostikuje s obzirom na potvrdni anamnestički podatak od strane samog pacijenta [2,4]. Iako se u literaturi opisuju različite kliničke slike, zbog odnosa veličine stranog tela i prečnika traheje, naš pacijent je imao asimptomatski klinički tok. Takođe, prinudni ležeći položaj u kom se pacijent konstantno nalazi, najverovatnije je sprečio povredu nižih delova traheobronhijalnog stabla.

Kada pacijenti nisu u respiratornom distresu i kada postoji osnovana sumnja na prisustvo netransparentnog stranog tela, u dijagnostičke svrhe se izvodi radiografsko snimanje srca i pluća. U suprotnom, kod prisutva transparentnih stranih tela, metoda izbora je kompjuterizovana tomografija. U slučajevima gušenja, s obzirom na nedostatak vremena za izvođenje snimanja, rigidna ili fleksibilna traheobronhoskopija su ujedno dijagnostička i terapijska metoda izbora. U terapijskom smislu, rigidna traheobronhoskopija predstavlja zlatni standard za uklanjanje stranih tela ove regije, s tim što se kod laringektomisanih pacijenata sve češće koristi fleksibilna. Razlog za to je položaj i širina traheostome, kao i rigidnost vrata nakon onkološkog lečenja, koje otežavaju prolazak rigidnog instrumenta [3,4]. S obzirom na povoljniji tok kliničke slike i odsustvo simptoma kod našeg pacijenta, sprovedeno je radiografsko snimanje srca i pluća, gde je uočena relativno visoka pozicija stranog tela. Imajući u vidu da je u pitanju metalni predmet, bio je lako uočljiv na radiografiji pluća. Nakon sprovedene dijagnostike, pošto je strano telo bilo lako uočljivo i kroz traheostomu, učinjena je instrumentalna ekstrakcija uz pomoć Heymann forcepsa za septum. Nakon opservacije od 24 časa, pacijent je dobrog opšteg stanja i urednog lokalnog statusa otpušten iz bolnice.

ZAKLJUČAK

Iako povoljnog kliničkog toka u slučaju našeg pacijenta, prisustvo stranog tela u disajnim putevima može imati dramatičan tok i fatalni ishod. Shodno tome važna je pravovremena dijagnoza i procena lekara o hitnosti preduzimanja dijagnostičkih ili terapijskih mera. Uporedo s tim, neophodno je obratiti pažnju i na edukaciju ostalog medicinskog ili ne-medicinskog osoblja, koje bi moglo da bude zaduženo za održavanje toaleta traheostome i kanile.

REFERENCE

1. Vahapoğlu A, Kaya Gök A, Çavuş Z. Percutaneous tracheostomy procedures and patient results in a tertiary intensive care unit: A single-center experience. *Medicine*. 2025;104(6):e41472. DOI: 10.1097/MD.00000000000041472. PMID: 39928801.
2. Ünsal N, Kaya A, Yaşar M, Özcan İ, Bayram A. Tracheobronchial Aspiration of a Tracheostomy Tube Cleaning Brush in a Laryngectomized Patient. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2025;63(3):161. DOI: 10.4274/TAO.2025.2025-2-6. PMID: 40462643.
3. Eliçora A, Sezer HF, Abdullayev G, Avcı A, Topçu S. Accidental Foreign Body Aspiration Through Tracheostomy Inlet; 26 cases. *Arch Iran Med*. 2022;25(5):308–13. DOI: 10.34172/AIM.2022.50. PMID: 35943006.
4. Palanisamy V, Joo SK, Wee CA, Amin MAM, Hashim SA, Wei NS. An unusual case of foreign body aspiration. *Global Journal of Medical and Clinical Case Reports*. 2021;8(2):072–5. DOI: 10.17352/2455-5282.000133.

HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA U LEČENJU NEZARASTAJUĆE RANE NAKON AMPUTACIJE KOD PACIJENTA SA DIJABETESOM – PRIKAZ SLUČAJA

Tatjana Opačić¹, Danijela Nešović¹, Anja Zec¹, Davorka Milačić¹, Miloš Vojinović¹

1. Služba baromedicine, Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF A NON-HEALING WOUND AFTER AMPUTATION IN A PATIENT WITH DIABETES – CASE REPORT

Tatjana Opačić¹, Danijela Nešović¹, Anja Zec¹, Davorka Milačić¹, Miloš Vojinović¹

1. Department of Baromedicine, Clinic for Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Sindrom dijabetičnog stopala predstavlja jednu od najtežih komplikacija dijabetesa i vodeći je uzrok netraumatskih amputacija. Zarastanje rana je često otežano zbog hipoksije, infekcije i vaskularnih promena. Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) se primenjuje kao adjuvantna metoda u lečenju hroničnih rana.

Prikazan je pacijent star 57 godina sa nezarastajućom ranom nakon amputacije levog stopala usled gangrene u sklopu dijabetičnog stopala. Nakon standardne terapije i uvođenja HBOT (25 tretmana na 2 ATA), dolazi do značajnog smanjenja rane i razvoja granulacionog tkiva. Šest meseci kasnije, zbog perzistiranja manje rane, sproveden je dodatni ciklus terapije.

HBOT poboljšava oksigenaciju tkiva, stimuliše angiogenezu, povećava baktericidnu aktivnost leukocita i ubrzava reparaciju tkiva. U kombinaciji sa standardnim merama lečenja može značajno poboljšati ishod kod pacijenata sa dijabetičnim stopalom.

HBOT predstavlja efikasnu adjuvantnu terapiju u lečenju hroničnih rana kod dijabetičnog stopala i može doprineti smanjenju potrebe za daljim amputacijama.

Ključne reči: dijabetično stopalo, hiperbarična oksigenoterapija, hronična rana, amputacija, zarastanje rane

ABSTRACT

Diabetic foot syndrome represents one of the most severe complications of diabetes and is the leading cause of non-traumatic amputations. Wound healing is often impaired due to hypoxia, infection, and vascular changes. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is used as an adjuvant method in the treatment of chronic wounds.

A 57-year-old patient is presented with a non-healing wound following amputation of the left foot due to gangrene associated with diabetic foot syndrome. After standard therapy and the introduction of HBOT (25 sessions at 2 ATA), a significant reduction in wound size and the development of granulation tissue were observed. Six months later, due to persistence of a smaller wound, an additional cycle of therapy was administered.

HBOT improves tissue oxygenation, stimulates angiogenesis, enhances the bactericidal activity of leukocytes, and accelerates tissue repair. When combined with standard treatment measures, it can significantly improve outcomes in patients with diabetic foot syndrome.

HBOT represents an effective adjuvant therapy in the treatment of chronic wounds in diabetic foot syndrome and may contribute to reducing the need for further amputations.

Keywords: *diabetic foot, hyperbaric oxygen therapy, chronic wound, amputation, wound healing*

UVOD

Dijabetes melitus je hronična metabolička bolest čija prevalenca kontinuirano raste širom sveta, sa značajnim medicinskim i socioekonomskim posledicama. Jedna od najtežih komplikacija jeste sindrom dijabetičnog stopala, koji se karakteriše ulceracijom, infekcijom i destrukcijom tkiva u prisustvu neuropatije i/ili periferne arterijske bolesti [1,2].

Smatra se da do 25% pacijenata sa dijabetesom tokom života razvije ulceraciju stopala, dok su ove lezije vodeći uzrok netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta [3]. Zarastanje rana kod ovih pacijenata je kompromitovano zbog smanjene oksigenacije tkiva, poremećaja mikrocirkulacije, infekcije i disfunkcije imunskog sistema [1].

Standardni terapijski pristup podrazumeva optimalnu regulaciju glikemije, antibiotsku terapiju, hirurški debridman i adekvatnu lokalnu negu rane. Međutim, uprkos ovim merama, određeni broj rana ne zaraste.

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) podrazumeva primenu 100% kiseonika pod povišenim pritiskom, čime se značajno povećava količina rastvorenog kiseonika u plazmi. Ovaj efekat dovodi do poboljšanja oksigenacije hipoksičnih tkiva, stimulacije angiogeneze, proliferacije fibroblasta i pojačane baktericidne aktivnosti leukocita [1,4].

Prema preporukama Undersea and Hyperbaric Medical Society i International Working Group on the Diabetic Foot, HBOT ima svoje mesto kao adjuvantna terapija kod selektovanih pacijenata sa dijabetičnim stopalom, posebno u slučajevima hroničnih, hipoksičnih rana [2,5].

Cilj ovog rada je prikaz slučaja uspešnog lečenja primenom HBO terapije nezarastajuće rane nakon amputacije kod pacijenta sa dijabetesom.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 57 godina primljen je na stacionarno lečenje u Službu baromedicine zbog nezarastajuće rane nakon amputacije levog stopala. Radi se o pacijentu kod koga je učinjena amputacija levog stopala zbog gangrene četiri meseca pre primene HBOT, a koja se razvila na terenu ulkusne promene koja je perzistirala oko dva meseca pre toga. Prilikom hospitalizacije zbog gangrenoznih promena na stopalu kod pacijenta je postavljena dijagnoza dijabetesa. Pacijent godinama pre toga nije kontrolisao glikemiju.

Nakon amputacije dolazi do otežanog zarastanja rane, uz razvoj infekcije, te se pacijent upućuje na hiperbaričnu oksigenoterapiju.

Na prijemu prisutna amputaciona rana na levom stopalu veličine 12x12cm (Slika 1) sa izraženom zeleno prebojenom secernacijom na gazi. Desno stopalo hladno, bez palpabilnih pedalnih pulsacija. Od komorbiditeta na prijemu prisutni dijabetes i hipertenzija. Radi se o bivšem pušaču (ne puši poslednjih 10 godina), alkoholna pića konzumira povremeno u malim količinama.



Slika 1. Amputaciona rana na levom stopalu sa zelenom secernacijom

Pri prijemu uzete osnovne laboratorijske analize i bris rane, te započeta HBO terapija. Vrednost leukocita bila je $10,8 \times 10^9$, a CRP $14,7 \text{ mg/L}$. Po pristizanju brisa rane (*Proteus mirabilis*) započeto je lečenje antibiotskom terapijom prema antibiogramu. Vršena redovna toaleta i previjanje rane, a tokom hospitalizacije glikemija regulisana od strane endokrinologa. HBO terapija je sprovedena u jednomesnim hiperbaričnim komorama sa ukupno 25 HBO sesija na 2 ATA u trajanju od po 60 minuta.

Zbog osećaja zaglušenosti u uhu nakon treće HBO terapije, pacijent pregledan od strane ORL specijaliste koji je ordinirao terapiju uz nastavak HBO terapije. Slične tegobe se nisu ponovile tokom hospitalizacije. Tokom lečenja dolazi do smanjenja obima rane, uz drastično smanjenje secernacije (Slika 2)



Slika 2. Smanjenje obima rane, uz smanjenje secernacije.

Nakon 25 HBO terapija, bolesnik je otpušten kući u dobrom opštem stanju i sa značajnim poboljšanjem lokalnog statusa. Rana je na otpustu oko 8x7cm u prečniku, sa svežim granulacionim tkivom. Vrednost leukocita pri otpustu bila je $7,7 \times 10^9$, a CRP 3,3mg/L.

Šest meseci kasnije pacijent dolazi na kontrolni pregled kada se određuje još 20 HBO terapija. Na prijemu perzistira rana od 5x1cm. Tokom hospitalizacije, rana sve vreme bez znakova infekcije, uz primicanje ivica rane (Slika 3). Nakon redovnog previjanja rane i sprovedenih 20 HBO terapija, bolesnik se otpušta kući sa ranom od 1x0,5cm, bez znakova infekcije i sa mirnim parametrima zapaljenja.



Slika 3. Rana bez znakova infekcije, uz primicanje ivica rane

DISKUSIJA

Prikazani slučaj predstavlja tipičan primer komplikovanog dijabetičnog stopala sa nepovoljnim tokom zarastanja rane nakon amputacije. Patofiziološka osnova ovakvog toka uključuje kombinaciju hronične hipoksije, poremećene mikrocirkulacije, infekcije i metaboličkih disbalansa [1,3].

Prisustvo infekcije uz izolaciju *Proteus mirabilis* dodatno je otežalo proces zarastanja, s obzirom na to da bakterijska kolonizacija i biofilm značajno inhibiraju reparativne procese. Adekvatna antibiotska terapija prema antibiogramu bila je neophodna komponenta lečenja, ali nedovoljna za potpuni oporavak.

Uvođenje HBOT dovelo je do značajnog kliničkog poboljšanja, što je u skladu sa podacima iz literature. Povećanje parcijalnog pritiska kiseonika u tkivima omogućava efikasniju funkciju neutrofila i makrofaga, čime se poboljšava kontrola infekcije [4,6]. Takođe, hiperoksija stimuliše angiogenezu putem aktivacije faktora rasta, uključujući VEGF, i doprinosi formiranju novog kapilarnog sistema [4].

Zabeleženo smanjenje dimenzija rane i razvoj granulacionog tkiva nakon 25 tretmana ukazuju na efikasnost terapije. Slični rezultati su opisani u randomizovanim studijama koje pokazuju da HBOT povećava stopu zarastanja i smanjuje rizik od amputacija [6,7].

Nastavak terapije nakon šest meseci, usled perzistiranja manje rane, opravdan je i u skladu sa preporukama za lečenje hroničnih rana koje ne zarastaju u potpunosti [2].

Važno je naglasiti da HBOT ima ulogu adjuvantne terapije i da se najbolji rezultati

postizu multidisciplinarnim pristupom. U ovom slucaju, koordinacija izmedu specijaliste baromedicine, endokrinologije i hirurgije bila je ključna za ishod lečenja.

Od neželjenih efekata, pacijent je imao prolazne tegobe u vidu zagušenosti uha, što odgovara blagoj barotraumi srednjeg uha – najčešćoj komplikaciji HBOT [1]. Nakon ORL procene, terapija je uspešno nastavljena bez daljih problema.

Ukupno posmatrano, ovaj slucaj potvrđuje da HBOT može značajno doprineti zarastanju rana kod selektovanih pacijenata sa dijabetičnim stopalom, posebno u prisustvu hipoksije i sporog odgovora na standardnu terapiju.

ZAKLJUČAK

Hiperbarična oksigenoterapija predstavlja efikasnu i bezbednu adjuvantnu metodu u lečenju hroničnih rana kod pacijenata sa dijabetičnim stopalom. U kombinaciji sa standardnim terapijskim merama može ubrzati zarastanje rane, poboljšati kvalitet tkiva i smanjiti potrebu za daljim amputacijama. Pravovremeno uključivanje HBOT i multidisciplinarni pristup ključni su za postizanje optimalnog terapijskog ishoda.

REFERENCE

1. Mathieu Daniel. Handbook on hyperbaric medicine. 2006;812.
2. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. The Hague; 2023.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367–75. DOI: 10.1056/NEJMRA1615439. PMID: 28614678.
4. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1(Suppl 1). DOI: 10.1097/PRS.0B013E3181FBE2BF. PMID: 21200283.
5. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Indications for hyperbaric oxygen therapy. North Palm Beach, FL; 2019.
6. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):998–1003. DOI: 10.2337/DC09-1754. PMID: 20427683.
7. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6). DOI: 10.1002/14651858.CD004123.PUB4. PMID: 26106870.



АКАДЕМИЈА
ПОЛИТЕХНИКА

ДРЖАВНА ВИСОКОШКОЛСКА УСТАНОВА
СТРУКА ЈЕ КЉУЧ!

УПИС 2026/27.

ОСНОВНЕ, СПЕЦИЈАЛИСТИЧКЕ И МАСТЕР СТУДИЈЕ

БЕОГРАД • ПОЖАРЕВАЦ • ВАЉЕВО

- ВАЗДУХОПЛОВСТВО
- ГРАФИЧКО ИНЖЕЊЕРСТВО И ТЕХНОЛОГИЈЕ
- ДИЗАЈН
- ЕЛЕКТРОТЕХНИКА, РАЧУНАРСТВО И МЕХАТРОНИКА
- ПОЉОПРИВРЕДНО И ПРЕХРАМБЕНО ИНЖЕЊЕРСТВО
- ЗАШТИТА ЖИВОТНЕ СРЕДИНЕ И ЗАШТИТА НА РАДУ
- ЗДРАВСТВЕНА НЕГА И ФАРМАЦИЈА
- МАШИНСТВО
- МЕНАџМЕНТ
- САОБРАЋАЈ
- ТУРИЗАМ



politehnika.edu.rs



[akademija.politehnika](https://www.facebook.com/akademija.politehnika)



[akademija-politehnika](https://www.linkedin.com/company/akademija-politehnika)



АКАДЕМИЈА
ПОЛИТЕХНИКА

ДРЖАВНА ВИСОКОШКОЛСКА УСТАНОВА
СТРУКА ЈЕ КЉУЧ!

СТУДИРАЈ У ПОЖАРЕВЦУ! УПИС 2026/27.

ОСНОВНЕ СТРУКОВНЕ СТУДИЈЕ

ЗДРАВСТВЕНА НЕГА



politehnika.edu.rs



[akademija.politehnika](https://www.facebook.com/akademija.politehnika)



[akademija-politehnika](https://www.linkedin.com/company/akademija-politehnika)

Uputstvo za autore

Taurunum Medical Journal objavljuje prethodno neobjavljene stručne i naučne i radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi medicinskih slučajeva, pregledni članci, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije, kao i radovi iz oblasti istorije medicine. Autori radova predlažu kategoriju svog rada dok uredništvo časopisa zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima, odnosno „Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals“, koje je preporučio internacionalni komitet za urednike medicinskih časopisa – ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – *Ann Intern Med.* 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku pod nazivom „Jednobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima“ objavljen u časopisu *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na veb sajtu, ICMJE: www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima. Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u bilo kakvoj publikaciji, osim u vidu nereceniranih sažetaka u zbornicima radova. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu. Potvrda treba da sadrži: puni naslov rada; imena i prezimena svih autora redosledom kojim se pojavljuju u radu; izjavu da su svi autori dali značajan doprinos izradi rada (u osmišljavanju istraživanja, prikupljanju i analizi podataka, pisanju i/ili kritičkom pregledu teksta), da su odobrili konačnu verziju rukopisa i da preuzimaju odgovornost za njegov sadržaj, u skladu sa ICMJE kriterijumima za autorstvo. Takođe, potrebno je navesti individualni doprinos svakog autora, izjavu o nepostojanju (ili postojanju) sukoba interesa, podatke o etičkom odobrenju ako je primenljivo, kao i datum i sopstvene potpise svih autora.

Uredništvo časopisa šalje sve radove na stručnu i tehničku recenziju, uobičajeno dva recenzenta. U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku. Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije od strane 2 recenzenta, biće prihvaćen za objavljivanje.



Tehničke propozicije

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, na srpskom (ćirilica ili latinica) ili engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku moraju imati sažetak rada napisan na oba jezika. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: zemunjournal@gmail.com.

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx). Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Preporučuje se da ime fajla bude prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči rada i tipu rada (npr. Petrović_Jednjak_originalni.doc). Koristi se font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf podrazumeva tako da se ravnaju obe ivice teksta (Justify). Ubacuje se samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Naslovi i podnaslovi se poravnjavaju uz levu ivicu (Align left). Podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova koristiti samo gde je to apsolutno neophodno. Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu, na kraju pasusa gde su navedeni u tekstu. Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npg. Tekst opisa ili naziv slike, fotografije ili grafikona se nalazi ispod odgovarajuće ilustracije, dok se opis i naziv tabela piše iznad odgovarajuće tabele. Razmak između pasusa (paragraph spacing) treba da bude podešen na 1,15. Potrebno je isključiti opcije prostora pre i posle paragrafa, a za razmak između paragrafa koristiti dugme „enter“.

Vrste radova

Taurunum Medical Journal objavljuje sledeće vrste naučnih radova: originalni rad, pregledni članak, prikazi slučajeva, članci iz istorije medicine, kratki prilozi i pisma uredištvu.

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta nije ograničena, ali se savetuje da bude manje od 4000 reči, sa maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika i do 12 stranica teksta. Broj autora nije ograničen.

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Potrebno je kontaktirati uredništvo pre pisanja ovakvog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči ili 8 kucanih stranica. Maksimalni broj autora je tri.

Prikaz slučaja opisuje pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. Sastavni delovi rada su: uvod u kojem je cilj rada poslednji pasus uvoda, prikaz slučaja, diskusija, zaključak i literatura. Tekst se ograničava na 3000 reči, najviše 3 tabele i 4 slike i do 25 referenci, odnosno ukupno do 8 stranica teksta. Ne smeju se koristiti imena bolesnika, inicijali, niti numeracija istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Broj autora nije ograničen, ali se preporučuje da rad potpisuje najviše šest autora. U slučajevima kada je u istraživanju, dijagnostici, lečenju ili drugim relevantnim aspektima rada učestvovalo više

osoba koje ispunjavaju kriterijume za autorstvo, moguće je navesti i veći broj autora uz adekvatno obrazloženje doprinosa svakog od njih u propratnom pismu.

Člancima iz istorije medicine opisuju se određeni aspekti medicinske prakse iz prošlosti.

Dužina teksta može biti do 5000 reči (8 stranica). Maksimalni broj autora je tri.

Objavljuju se i kratki prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga, kao i pisma uredništvu. Ovi radovi imaju do 3000 reči. Maksimalni broj autora je tri.

Ukoliko je rad deo doktorske disertacije, ili magistarske teze ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba vidno i posebno naznačiti u napomeni posle sažetka, a pre teksta. Ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku ili simpozijumu, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

Etička saglasnost

Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim i moralnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni na kraju teksta rada, a pre odeljka reference/literature.

Autorstvo i sukob interesa

Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Svi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu uz njihov pisani pristanak. U propratnom pismu, odnosno potvrdi o autorstvu, autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora. Takođe u propratnom pismu, odnosno potvrdi o autorstvu, autori se izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno.

Plagijarizam

Od 2026. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveri na plagijarizam/autoplagijarizam preko Opus Journal platforme. Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplagijarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

Zahvalnost

Navesti sve saradnike koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju kriterijume za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i slično, takođe treba da bude navedena.

Skraćenice

Skraćenice se koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi, npr. DNK, HIV, ATP. Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u sažetku, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi i merne jedinice

U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Dužinu, težinu, visinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Priprema rukopisa

Originalni rad, metaanaliza, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti kao poslednji pasus Uvoda), Matrijal i metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Tekst rada, odnosno prva strana sadrži naslov na srpskom jeziku, potom slede imena i prezimena autora i svih koautora. Na kraju prezimena brojem u superskriptu obeležen je naziv i mesto institucije iz koje je odgovarajući autor, što je navedeno ispod liste autora. Potom se navodi autor za korespondenciju sa obaveznim podacima koji obuhvataju: ime i prezime, naziv i adresa institucije u kojoj autor radi, e-mail adresa autora, kontakt telefon autora. Druga strana rada je ista kao prva samo na engleskom jeziku. Prikazi slučajeva sadrže sledeće podnaslove: uvod, (cilj rada navesti kao poslednji pasus uvoda) prikaz slučaja, diskusija i zaključak. Ostali tipovi radova ne moraju biti strukturirani, već mogu imati samo podnaslove koji odgovaraju autorima. Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (boldovani).

Nakon prve dve strane, tekst rada treba da sadrži sažetak na srpskom jeziku, nakon čega sledi pasus ključne reči. Na sledećoj strani se takođe nalazi sažetak sa ključnim rečima, ali na engleskom jeziku. Preporučuje se sa sažetak sadrži do 500 reči i ne može imati fusnote, tabele,

slike, niti reference. Sažetak može biti nestrukturisan, ali se preporučuje strukturisan sažetak i tada treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate, zaključke rada i reference/literaturu. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Kod prikaza bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: uvod (u poslednjoj rečenici navesti cilj prikaza), prikaz bolesnika, zaključak i reference/literatura. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu. U sažetku ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu rada. Nakon sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči, kako ispod sažetka na srpskom, tako i ispod sažetka na engleskom jeziku.

Uvod. Uvodni deo rada (pod istoimenim naslovom) treba da bude kratak i jasan, sa sažetim prikazom relevantne literature koja se odnosi na obrađeni problem. Na samom kraju uvoda, u posebnom pasusu, potrebno je jasno definisati cilj rada.

Materijal i metode rada. U ovom poglavlju (takođe pod istoimenim naslovom) moraju biti navedeni svi podaci neophodni da bi drugi istraživači mogli da ponove sprovedeno istraživanje bez dodatnih objašnjenja. Ne treba navoditi imena pacijenata, brojeve istorija bolesti, niti bilo koje druge podatke koji bi mogli dovesti do identifikacije ispitanika. Obavezno je precizirati korišćene aparate, softvere, kao i generička imena lekova, reagensa, i tip istraživanja (npr. transverzalno, longitudinalno, kohortno). Takođe treba navesti koje su dijagnostičke metode korišćene i na koji način je praćen efekat terapije. Potrebno je jasno objasniti formiranje kontrolne grupe, kao i statističke metode koje su primenjene.

Rezultati. Rezultati (naslov pisan masnim slovima) treba da budu prikazani precizno i koncizno. Podatke nije potrebno ponavljati u tabelama i grafikonima istovremeno — odaberite najjasniji način prikaza.

Diskusija. U diskusiji (pod istoimenim podnaslovom) analiziraju se dobijeni rezultati, njihovo značenje i poređenje sa nalazima sličnih studija, kao i odnos prema polaznim hipotezama. Već prikazane rezultate ne treba ponovo opisivati.

Zaključak. Zaključak (sa istim podnaslovom) daje se nakon diskusije ili kao odvojeno poglavlje, i treba jasno da sumira glavne nalaze istraživanja.

Za prikaze slučajeva, podnaslovi rada koji su napisani masnim (boldovanim) slovima su: uvod (poslednja rečenica uvoda je zaključak), prikaz slučaja, diskusija, zaključak i literatura/reference.

Navođenje referenci/literature

Časopis koristi Vankuverski stil za navođenje referenci, u skladu sa preporukama International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 10 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicusu. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ukoliko se ne zna skraćenica,



ime časopisa navesti u celini. Reference moraju biti napisane prema standardnom Vancouver formatu, koji uključuje: prezime i inicijale autora bez tačaka između inicijala, skraćeni naziv časopisa prema *Index Medicus*-u, godinu, volumen, (broj), i stranice (bez „str.“ ili „pp.“). Autori su odgovorni za tačnost svih bibliografskih podataka, kao i za navođenje DOI broja kada je dostupan. Dakle, načini navođenja referenci u zavisnosti od vrste izvora podataka su:

Članak u časopisu u formatu:

Autor(i). Naslov rada. Skraćeni naziv časopisa. Godina;Volume(Issue):stranice.

Primer: Jovanović M, Petrović A, Ilić D, et al. The role of biomarkers in early diagnosis of stroke. *J Clin Med*. 2023;12(4):455–62.

Knjiga u formatu:

Autor(i). Naslov knjige. Izdanje (ako nije prvo). Mesto izdavanja: Izdavač; godina.

Primer: Smith J. *Neurosurgery Essentials*. 3rd ed. New York: Springer; 2020.

Poglavlje u knjizi u formatu:

Autor poglavlja. Naslov poglavlja. U: Urednik (urednik). Naslov knjige. Izdanje. Mesto: Izdavač; godina. p. xx–xx.

Primer: Petrović M. Skull base approaches. In: Brown T, editor. *Advanced Neurosurgical Techniques*. 2nd ed. London: Elsevier; 2019. p. 77–95.

Online članci i članci sa DOI u formatu:

Autor(i). Naslov rada. Skraćeni naziv časopisa. Godina;Volume(Issue):stranice. doi:xxxx

Primer: Lee K, Wang T. AI-assisted diagnosis in radiology. *Radiology*. 2022;301(2):110–8. doi:10.1016/rad.2022.08.014

Web stranica u formatu:

Autor ili organizacija. Naslov stranice. Dostupno na: URL. Datum pristupa.

Primer: World Health Organization. Traumatic brain injury: fact sheet. Available from: <https://www.who.int>. Accessed 2025 Jan 14.

Saopštenja sa konferencija / zbornici radova u formatu:

Autor. Naslov rada. U: Naslov zbornika. Mesto, datum konferencije. Organizator; godina. p. xx–xx.

Primer: Nikolić D. Predicting surgical complications using AI models. In: *Proceedings of the 11th International Neurosurgery Congress*. Belgrade; 2024 Sep 12–15. p. 144–8.

Diplomski, master ili doktorske teze u formatu:

Autor. Naslov rada [tip rada]. Mesto: institucija; godina.



Primer: Marković S. Early predictors of cerebrovascular events [PhD thesis]. Belgrade: University of Belgrade; 2021.

Dokumenti sa interneta (izveštaji, smernice, pdf materijali) u formatu:

Autor ili institucija. Naslov dokumenta. Dostupno na: URL. Datum pristupa.

Primer: European Stroke Organization. ESO guidelines for acute stroke management. Available from: <https://eso-stroke.org/guidelines>. Accessed 2024 Dec 3.

NAPOMENA. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite preko e-mail adrese časopisa: zemunjournal@gmail.com

Adresa redakcije:

Kliničko bolnički centar Zemun-Beograd

Vukova 9, Beograd, Srbija

Telefon: +381 (0)64 854 3330

E-mail: zemunjournal@gmail.com



TAURINUM
MEDICAL JOURNAL